

Aus der Konservierenden Abteilung (Leiter: Professor Dr. J. Kluczka)
der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
(Direktor: Professor Dr. F. Jung) der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz

Prüfung Analgetischer Substanzen mit dem Sensotestgerät

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von
URSEL BLOCK geb. Scheyer
aus Trier

Mainz 1965

**Aus der Konservierenden Abteilung (Leiter: Professor Dr. J. Kluczka)
der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
(Direktor: Professor Dr. F. Jung) der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz**

Prüfung Analgetischer Substanzen mit dem Sensotestgerät

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz**

**Vorgelegt von
URSEL BLOCK geb. Scheyer
aus Trier**

Mainz 1965



Dekan : Prof. Dr. G. Kortling
Referent : Prof. Dr. Dr. P. Riethe
Korreferent: Prof. Dr. J. Kluczka

Inhaltsverzeichnis :

Seite :

Methoden der Analgesiemetrie	1
Charakteristik des Schmerzes	4
Schmerzbekämpfung	5
Gruppen der Analgetika	7
Die Versuchssubstanzen	9
Die Versuchsanordnung	14
Meßergebnisse	21
Auswertung der Messungen (Mittelwerte und biologische Streuung)	51
Zusammenfassung	72
Literaturverzeichnis	73

Es ist eine schwierige Aufgabe, die Wirkung analgetischer Substanzen zu prüfen und in "meßbaren" Werten zu erfassen. Es existieren daher eine Vielzahl von Methoden der Analgesimetrie.

Alle Methoden gehen von demselben Grundgedanken aus: Man setzt experimentell einen Schmerzreiz. Dieser kann mechanisch, thermisch, chemisch oder elektrisch ausgelöst werden. Denn auch hier gilt das 1828 von Johannes MÜLLER aufgestellte Gesetz von der Spezifität der Sinnesenergie: Verschiedene Reize auf den selben Sinnesapparat appliziert, lösen die gleichen Empfindungen aus. Es spielt daher keine Rolle, wie der Schmerzreiz erzeugt wird. Es geht auch nicht um die Qualität des Reizes, sondern darum, bei welcher minimalen Schwelle und Reizdauer ein Schmerz gefühlt wird.

Alle im Tierversuch angewandten Methoden messen die Reaktionsschwelle des Schmerzes. Dabei wird stets vor und nach Verabreichung analgetischer Mittel die untere Schwelle bestimmt.

Schmerzreaktionen durch verschiedene nocireceptive Reflexe sind zahlreich; es bedarf keiner psychischen Leistung für ihr Zustandekommen. Sie sind sogar am decorticierten Tier besonders ausgesprochen. Je nach der Art des Schmerzes variieren die Abwehrreaktionen. Bei Oberflächenschmerz sind sie Teile einer primitiven Abwehr und Flucht, bei Tiefenschmerz der Eingeweide eine Ruhigstellung.

Die Methoden zur quantitativen Messung des Schmerzes

beim Menschen versuchen die Schmerzschwelle oder die Reizschwelle zu erfassen. Wichtig ist zu bemerken, daß durch analgetisch wirksame Pharmaka die Schmerzschwelle sich im gleichen Sinne ändert wie die Reizschwelle.

Aus der Vielzahl der Methoden sollen hier nur einige erwähnt werden:

Am bekanntesten ist wohl die Schwanzklemm-Methode nach HAFFNER, F., die er 1929 zur Prüfung schmerzstillender Mittel anwandte.

GILDEMEISTER, H. (1928) testete die Reaktionsschwelle mit Hilfe des psychogalvanischen Hautreflexes. Er zeichnete die Veränderung des galvanischen Hautwiderstandes nach einem dosierbaren elektrischen Reiz auf. HARDY, J. WOLFF, H. GOODELL, H. (1941) untersuchten die Schmerzschwelle, indem sie ein Hautgebiet der Stirn Wärmestrahlungen aussetzten. Der Reiz konnte genau dosiert werden : $\text{mg-Kalorien/sec/cm}^2$. Thermischer Reiz und Wärmereaktion waren dabei proportional der Schmerzempfindung.

HARRISON, J. und BIGELOW, N. (1943) haben mittels des ischämischen Muskelschmerzes die Wirkung analgetischer Substanzen geprüft.

CHAPMAN, W. und JONES, C. (1944) bedienten sich eines aufblasbaren Gummiballons, mit dem sie durch mechanische Dehnung "stretch" einen visceralen Schmerz auslösten. Eine nicht ganz so geeignete Analgetika-Nachweismethode ist die Stachelborste nach v. FREY, M. Sie entspricht nicht der Vorstellung der physikalisch

definierten und meßbaren Stärke des auszulösenden Schmerzreizes.

KOLL, W. und REFFERT, H. (1938) untersuchten die Wirkung analgetischer Mittel am Hundezahn. Sie reizten mittels rhythmischen Kondensatorentladungen bei einer Frequenz von 15/sec Hundezähne, die mit einer im Zahn zementierten Elektrode versehen waren. Hierbei konnten die Reizschwellenwerte bestimmt werden und gleichzeitig folgende Abwehrreaktionen am gereizten Tier beobachtet werden:

1. Lecken des Hundes am gereizten Zahn
2. Heben des Kopfes und Seitwärtsdrehung desselben zur ungereizten Seite
3. Fletschen und Beißen des Tieres
4. Schmerzlaut

Diese Methode der Zahnpulpenreizung wurde auf den Menschen übertragen und mit dem von ENGELTER, A. (1955) entwickelten "Sensotest-Gerät" angewandt. Mit diesem Gerät können Reizschwellenänderungen erfaßt und gemessen werden.

MONJE, M. und RITTER, O. (1955) prüften die Wirksamkeit analgetischer Substanzen durch elektrische Reizung der Haut. Diese Methode erfaßt die Schmerzschwelle, die durch die schmerzdämpfenden Drogen verändert wurde.

Die Zähne haben der Haut gegenüber den Vorteil, daß sie nur eine Empfindungsmodalität vermitteln, nämlich Schmerz. Aber auch dieser ist bei den Zähnen

noch weniger vielseitig als derjenige der Haut, denn er entspricht nur dem sogenannten tiefen dumpfen Schmerz. 1948 bewiesen PFEIFFER, A. und Mitarbeiter (zit. n. KOLL, W., 1952) nach Beobachtungen am menschlichen Zahn, daß die einzige von Dentin und Pulpa mechanisch, chemisch und thermisch auslösbare Empfindungsqualität Schmerz ist, der als Tiefenschmerz qualifiziert wird. BJÖRN, A. (1946) bestätigt dasselbe für den elektrischen Reiz, der zu Beginn nur ein unbestimmtes Kriecheln, dann aber sofort Schmerz hervorruft.

Der Ausgangspunkt aller Methoden ist der Schmerz bzw. der Schmerzreiz. Es soll noch erläutert werden, wie er zustande kommt und wie er beeinflusst werden kann.

Nach der Auffassung von READ, C. ist der Schmerz die innere Umdeutung schädlicher Reize. EBBECKE, U. ist der Meinung, daß der Schmerz eine angeborene, naturgegebene Abwehrvorrichtung zur Bekämpfung, Beseitigung und Verhütung von Schäden ist, die den Organismus treffen. Der Schaden (elektrischer Reiz) macht nociceptive Reflexe und Schmerzgefühl. Beide sind einander zugeordnet. Der Schmerzreiz und die Reizleitung verläuft innerhalb der zentripetalen und sensiblen (Fasern) und wahrscheinlich auch über vegetative Fasern zum Schmerzzentrum im Hirnstamm. Von den Thalamuskernen werden sie zur Großhirnrinde weitergeleitet. Im Schmerzzentrum des Großhirns ist die subjektive

Schmerzempfindung lokalisiert. Die objektive Äußerung der Schmerzempfindung wird durch ein Zentrum im Thalamus gesteuert. Auf den thalamocorticalen Bahnen wird durch fördernde und hemmende Impulse transformiert, das Schmerz-ergebnis gebildet und die psychische Schmerzperzeption gebildet. Der Schmerz bekommt eine affektive Tönung.

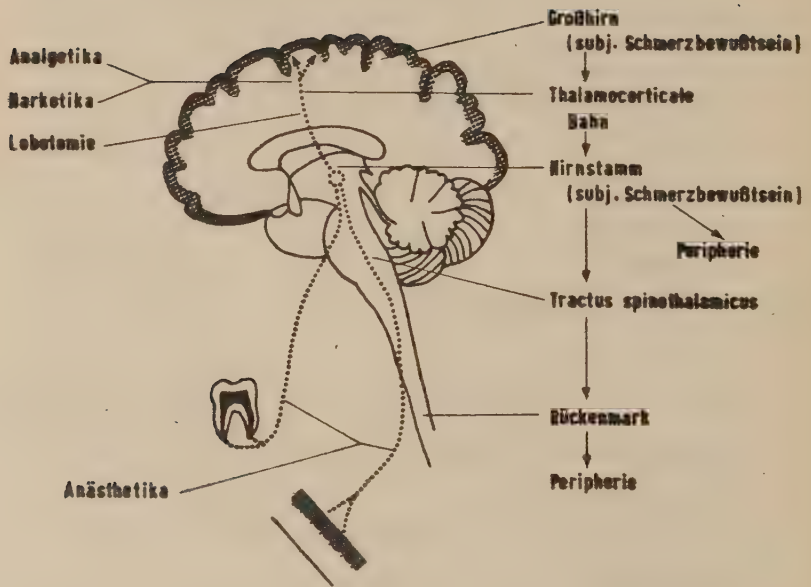
EBBECKE, U. (1960) charakterisiert den Schmerz folgendermaßen:

1. Latenz
2. Nacherregung
3. Irradiation, besonders bei Tiefenschmerz
4. Lokalisation
5. Summation unterschwelliger Reize
6. Konvergenz
7. Bahnung
8. Hemmung
9. Ermüdung
10. Erregbarkeitsänderung
11. Umstimmung

Der wichtigste Ort der Schmerzentstehung ist die Körperperipherie, allerdings können auch zentralbedingte Schmerzen entstehen, z.B. Druck eines Tumoren auf die Leitungsbahnen im Rückenmark oder auf das Schmerzzentrum im Hirnstamm.

Die Schmerzbekämpfung ist eine symptomatische Therapie, deshalb ist die Indikation für analgetische

Schmerzentstehung und Schmerzbewußtsein und seine Beseitigung



Mittel auf Schmerzen begrenzt, welche pathogenetisch unklar, nicht durch andere Medikamente zu lindern oder durch auf die Schmerzursache einwirkende Pharmaka zu beseitigen sind.

Schmerzen lassen sich beeinflussen durch:

1. Psychologische Faktoren. Dies beweisen nicht nur die "Placebo-Reactors", sondern auch die Fakire.
2. Chirurgische Methoden. Die Durchtrennung der Leitungsbahnen. Beeindruckend ist das Durchtrennen der Thalamocortikalen Bahn, die sogenannte Lobotomie. Das objektive Schmerzbewußtsein bleibt erhalten, während das subjektive Schmerzbewußtsein verlorengeht. Der Patient nimmt den Schmerz wahr, zeigt dem Schmerz gegenüber aber völlige Gleichgültigkeit.
3. Möglichkeit der Änderung der Schmerzperzeption durch Medikamente.

Die Angriffstellen analgetisch wirksamer Medikamente liegen an verschiedenen Orten des Körpers. An drei für die Reizleitung wichtigen Punkten kann das Leitungssystem beeinflusst werden:

- a) An den peripheren Schmerzrezeptoren
- b) In den Leitungsbahnen und ihren Synapsen
- c) Im Schmerzzentrum.

Ad a) Periphere Schmerzrezeptoren sind gegen Anwendung lokaler analgetischer Substanzen resistent. Sie sind nur ansprechbar durch die sogenannten "Counterirritants" (Hautreizmittel)

Ad b) Die Reizleitung innerhalb der sensiblen Nerven wird am besten durch die Anästhetika unterbrochen. Durch

Verhinderung der Depolarisation wird die Nervenmembran stabilisiert, ein Eindringen von Na-Ionen verhindert und somit die Erregungsleitung blockiert.

Ad c) Narkotika und Analgetika wirken vom Schmerz-
zentrum her auf den Schmerz ein. Sie greifen zentral
an.

Die Narkotika beseitigen Schmerzen unter Erlöschen des Bewußtseins durch eine reversible Veränderung im Zentralnervensystem. Die Analgetika, zu denen auch die von uns zu testenden Substanzen gehören, wirken elektiv. Sie setzen Schmerzen herab ohne gleichzeitige Beeinflussung des Bewußtseins. Sie dämpfen am Zentralnervensystem vor allem die Schmerzempfindung.

Auf Grund ihrer chemischen Struktur teilt man die Analgetika in Gruppen ein.

Pyrazolonderivate:

Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind Aminophenazon (Pyramidon^R) und Butazolidin (Irgapyrin^R). Pyramidon hat außer der analgetischen Eigenschaft eine stark spasmolytische Wirkung auf die glatte Muskulatur. Die Wirkung des Butazolidin ist pyramidonähnlich, kulumiert aber stark. Der Blutspiegel erreicht bei täglicher Zufuhr erst am dritten Tage das Maximum. Als Nebenwirkungen sind zu befürchten: Erkrankungen blutbildender Organe: Agranulocytose, Anämie sowie Magen- und Darmblutungen, Haut- und Schleimhautallergien.

Zur Applikation kommen die Pyrazolonderivate bei akutem und chronischem Gelenkrheumatismus wegen ihrer analgetischen und antiphlogistische Eigenschaften; als reines Analgetikum bei verschiedensten Schmerzzuständen.

Salicylsäurederivate:

Salicylsäure wurde erstmals von Kolbe aus Phenol dargestellt und wird seit 1875 in der Therapie verwendet. Salicylsäure selbst ist wegen der Reizwirkung auf die Magenschleimhaut nicht empfehlenswert. Statt dessen verwendet man Acetylsalicylsäure (Aspirin), welche teilweise den Organismus unverändert passiert und teilweise als Salicylsäure, die als Metabolit freigesetzt wird. Acetylsalicylsäure besitzt bei Rheumatismus nicht die volle Wirkung der Salicylsäure, die analgetische Wirkung ist jedoch erheblich gesteigert.

Gefährliche Nebenwirkungen sind nur selten beobachtet worden (Magenulcera), vorwiegend als allergische Reaktionen. Wegen den selteneren Nebenwirkungen werden die Salicylate den Pyrazolonderivaten bei langer Verabreichung vorgezogen. Nach sehr großen Dosen kann Ohrensausen, Erbrechen und Schwindel auftreten. Die Indikation stimmt mit denen der Pyrazolonderivate überein.

Phenacetin:

Es ist eines der besten Analgetika und heute in den meisten Mischpräparaten gegen Schmerzen enthalten. Phenacetin wird im Körper zu N-acetyl-para-aminophenol desäthylisiert, welches die analgetisch wirksame Komponente des Phenacetin ist. In kleineren Mengen entsteht durch

Desacetylierung p-Phenetidin, was für die gefürchtete Methhämoglobinbildung verantwortlich gemacht wird. Bei üblichen Dosen kommt es zu keiner wesentlichen Methhämoglobinbildung. Diese kann jedoch durch Zufuhr von N-acetyl-para-aminophenol anstelle Phenacetin verhindert werden. Außer der Methhämoglobinbildung als akuter Nebenwirkung konnten erst nach jahrelanger chronischer Zufuhr von mehr als 1,0 g Phenacetin pro Tag ernsthafte Therapieschäden beobachtet werden. Es waren neurologische Erscheinungen verschiedenster Art, sowie interstitielle Nephritiden, welche teilweise tödlich verliefen.

Indikation entsprechend seiner antipyretischen und analgetischen Wirkung.

Phenylchinolincarbonsäure:

(Athophan) War früher ein wichtiges Mittel in der Gichttherapie. Eine Verwendung als antipyretisches, antirheumatisches und analgetisches Mittel erscheint nicht angebracht, da Athophan ein Lebergift ist. Die Gefahren eines erheblichen Phenacetinmißbrauchs liegen auf der Hand: Irreversible Schäden an der Niere. Auch ein völliges Verlassen dieses Medikamentes könnte so verhindert werden. Voraussetzung dafür ist aber ein seiner analgetischen Wirkung dem Phenacetin gleichwertiges Analgeticum. Die pharmazeutische Industrie bemüht sich seit Jahren, phenacetinfreie Analgetica zu entwickeln, die ihrerseits frei von anderen Nebenwirkungen sein müssen. In Verfolgung dieses Geschehens wurde uns von der Firma

Dr. K. Thomae GmbH, Biberach/Riß 3 Analgetica für die Analgesieprüfung zur Verfügung gestellt, 2 Einzelsubstanzen und ein Kombinationspräparat: F 1 Cl 267, M 18 Ap 752 und M 19 TH. Dazu zwei Placebo-Präparate: F 3 Cl 267 und M 22 TH.

F 1 Cl 267 ist ein Akridin-Derivat. Es handelt sich dabei um 10-(Dimethylaminoacetyl)-trans-1,2,3,4,9,9a,10,10a-octahydroacridin-hydrochlorid. Bei den pharmakologischen Prüfungen, welche die Firma Thomae durchgeführt hat, zeigt der Wirkstoff Cl 267 analgetische Eigenschaften, so daß eine Objektivierung am Menschen gerechtfertigt erscheint.

Die analgetische Wirkung wurde im Tierversuch mit Codein verglichen. Es ergab, daß nach der Methode von REINHARD DE BEEA und subcutaner Anwendung die Wirkungsintensität etwa bei $\frac{2}{3}$ der maximalen Wirkungsstärke von Codein lag, wobei das Wirkungsmaximum etwas später erreicht wurde, die Wirkungsdauer aber länger anhaltend war als bei Codein. Dies zeigte sich besonders deutlich bei peroraler Anwendung.

Bei Prüfung der Analgesie nach HAFNER betrug die	
ED ₅₀ für Cl 267	77 mg/kg i.p. vergleichsweise
ED ₅₀ für Codein.phosph.	56 mg/kg i.p.

Die analgetische Wirkung nach WINDER (am Meerschweinchen) lag mit der ED₅₀ für Cl 267 bei 23,34 mg/kg s.c. (vergleichsweise ED₅₀ für Codein.phosph. bei 34,00 mg/kg s.c.), womit sich Cl 267 bei dieser Tierart wirksamer erwies als Codein.phosphoricum.

Ferner wurde auf eine hustenstillende Wirkung untersucht.

Nach der Methode DOMENJOZ war bis zu 5,0 mg/kg i.v. keine antitussive Wirkung feststellbar. Erst bei 10 mg/kg setzte eine kurz anhaltende Hustenstillung ein. Codein ist aber bei 2,5 mg/kg schon deutlich wirksam. Im Vergleich zu Codein ließ sich bei Cl 267 nur eine analgetische Wirkung nachweisen.

Kreislaufwirkungen: Im Vergleich zu Codein wirkt Cl 267 schwächer blutdrucksenkend und die Rückkehr zur Ausgangslage erfolgt in etwa der Hälfte bis $\frac{1}{3}$ der bei Codein benötigten Zeit. Die Herzfrequenz zeigt während der Periode der Blutdrucksenkung eine mäßige Abnahme.

Dosen bis zu 4 mg/kg i.v. konnten die Atmung nicht beeinflussen. Darüber hinaus kann es zu einer dosisabhängigen, zunehmenden und vorübergehenden Atemdepression kommen.

Die Darmperistaltik wird unter Cl 267 im Gegensatz zu Codein angeregt.

Verhalten gegenüber Morphinantagonisten: Die tödliche Dosis von Cl 267 bei Mäusen konnte durch einen Morphinantagonisten nicht herabgesetzt werden. Ebenso wenig kann die Analgesie nach Cl 267 bei Mäusen durch den Morphinantagonisten gedämpft werden. Diese Wirkungen von Cl 267 werden also von Morphinantagonisten nicht beeinflusst, obgleich die Substanz ähnlich wie Codein in hohen Dosen eine Atemdepression und einen "Morphinschwanz" bei Mäusen verursacht.

Toxikologie

Kaninchen zeigten bei 10-20 mg/kg i.v. eine deutliche

Sedierung ohne Beeinträchtigung der Atmung. Bei höherer Dosierung kam es zu leichten, 5 Minuten anhaltenden tonisch-klonischen Krämpfen. Kein Tier starb.

Bei subcutaner Injektion einer 0,25-%igen Lösung kam es zu häufigen Reizungen des subcutanen Bindegewebes.

Nach dreimonatiger Verfütterung von 100 und 200 mg/kg/die verhielten sich die Ratten normal, irgendwelche schädlichen Folgen der Verfütterung wurden weder makroskopisch noch mikroskopisch festgestellt.

Cl 267 stand in Dragées mit 50 mg Wirkstoff zur Verfügung, es wurde in einfacher Dosierung den Probanden verabreicht.

F 3 Cl 267 ist ein Placebo; ebenfalls ein Dragée.

Es wurde in bunter Reihe mit F 1 Cl 267 gegeben.

M 18 Ap 752, eine Substanz aus der Reihe der Aminophenole.

Es handelt sich um einen 2-Acetyl-4-acetamino-phenyl-(2-methoxy)äthyl-äther. Die analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung, welche die Substanz bei den pharmakologischen Prüfungen zeigte, dürfte einer Objektivierung am Menschen wert sein.

Die analgetische Wirksamkeit wurde nach dem Vorgehen von BLOCKMANN, H. (1961) an der Hotplate bei Mäusen und mit der HAFENLER'schen Schwanzklemm-Methode geprüft. Nach der erstgenannten Methode erwies sich Ap 752 praktisch Phenacetin gleich, während nach der zweiten

Methode die ED_{50} von Ap 752 305 mg/kg i.p.
gegenüber ED_{50} von Salicylamid 400 mg/kg i.p.
betrug.

Im Vergleich zu Phenacetin war die Dosis bei i.p. und p.o. Gabe, die zur Temperatursenkung führte geringer. Während bei intraperitonealer Gabe der Wirkungseintritt beider Substanzen etwa gleich ist, sinkt bei peroraler Applikation die Temperatur im Vergleich zu Phenacetin langsamer ab; sie erreicht ihr Optimum nach 2 Stunden. Die Wirkungsdauer ist beträchtlich. Die Antiphlogese von Ap 752 wurde am Formalin-, Eiweiß- und Dextran-Ödem der Rattenpfote getestet. Im Vergleich zu Acetylsalicylsäure ist beim Formalinödem Wirkungsgleichheit festzustellen, während beim Dextran- und Eiweiß-Ödem Ap 752 eine deutlich überlegene Wirkung aufweist.

Toxikologie

Die akute Toxizität von Ap 752 wurde an Mäusen mit folgendem Ergebnis bestimmt :

LD_{50} 580 mg/kg i.p.

LD_{50} 2,6 g/kg p.o.

Nach dreimonatiger Verfütterung von 500 mg/kg p.o. verhielten sich die Tiere normal, irgendwelche schädliche Folgen der Verfütterung wurden nicht beobachtet.

Die methämoglobin-bildende Wirkung, untersucht an Katzen nach i.p. Zufuhr von 50 mg/kg Ap 752 mit der Methode von Fleisch, ist im Vergleich zu Phenacetin sehr schwach und betrug nur etwa deren 7. Teil, sofern

nicht überhaupt die beobachteten niedrigen Werte bei der Empfindlichkeit der Nachweismethode im Bereich der Norm bzw. der Streuung liegen.

Ap 752 stand uns in Tablettenform mit je 300 mg Wirkstoff pro Tablette zur Verfügung. Es wurde bei unseren Versuchen jeweils eine Tablette verabreicht.

M 19 TH ist ein Thomapyrin^R-ähnliches Kombinationspräparat. Das Phenacetin wurde lediglich durch M 18 Ap 752 ausgetauscht. Die Zusammensetzung ist dementsprechend folgende:

200 mg	M 18 Ap 752
250 mg	Acid. acetylosalic.
50 mg	Coffein

M 19 TH stand in Form von Tabletten zur Verfügung und wurde in einfacher Dosierung verabreicht.

M 22 TH ist ein Placebopräparat, welches geschmacklich und dem Aussehen nach den Wirkstoff-Tabletten genau angeglichen wurde.

Zur experimentellen Untersuchung der drei analgetisch wirksamen Substanzen: F 1 Cl 267; M 18 Ap 752; M 19 TH wurde der von ENGELTER, A. (1955) entwickelte SENSOTEST herangezogen. Mit diesem Gerät können Reizschwellen-Veränderungen gemessen werden. Unter der Reizschwelle verstehen wir die kleinste Energiemenge, die zu einer Erregung führt. Steigert man die Energie bis es zu einer Schmerzempfindung kommt, so ist die Schmerzschwelle er-

reicht. Dies muß aber auf jeden Fall vermieden werden, da es sonst zu einer Überreizung des Nerven kommt, deren Folge eine Hyperästhesie ist.

Zur Messung geeignet sind Zähne, die eine Metallfüllung besitzen. Damit es zu keiner Fehlableitung kommen kann, dürfen die Füllungen weder das Zahnfleisch noch andere Metallfüllungen berühren. Solche Füllungen können als individuelle Direktelektrode gelten. Als indifferente Elektrode dient eine Armmanschette, bestehend aus einer vernickelten Metallplatte mit einem darunterliegenden, in physiologischer Kochsalzlösung getränkten Mulltupfer. Der Übergangswiderstand wird durch die große Auflagefläche von 40 cm^2 sehr gering gehalten. Vor jeder Messung wird der Zahn mit Warmluft getrocknet.

Zwischen Zahn (differente Elektrode) des Probanden und der Armmanschette (indifferente Elektrode) wird eine gedämpft ausklingende Wechselspannung (= Impuls) gelegt. Die gedämpfte Schwingung hat eine Frequenz von 1000 Hz. Der Spannungsabfall wurde so gewählt, daß bei Beendigung des Impulses keine Reizung auftreten kann. Die Doppelreizung beim Ein- und Ausschalten (Pflügers Gesetz der polaren Erregung) wird dadurch vermieden. Es wurde deshalb ein exponentieller Abfall der Spannungsamplitude derart verwendet, daß diese nach etwa 10 msec auf 3 % ihres Ausgangswertes absinkt.

Gleichstrom und sinusförmiger Wechselstrom haben sich als ungeeignet erwiesen, da Gleichstrom Polarisations-effekte verursacht. Dabei entstehender An- und Katelektrotonus führen zur Erniedrigung bzw. Erhöhung der Reizschwellenwerte. Länger fließender Wechselstrom hat, besonders bei hoher Reizspannung eine Erwärmung der Pulpa zur Folge. Eine thermische Schädigung der Pulpa ist auch bei häufiger Reizung mit Impulsen nicht zu befürchten, da selbst bei einem Anfangswert von 300 Volt pro Impuls eine Erwärmung um etwa 10^{-6} Grad eintritt. Durch Reizung mit gedämpften Wechselspannungsimpulsen wird ferner vermieden, daß wie bei Gleichstromimpulsreizung mit hohem Innenwiderstand die Verzerrung der Reizstromkurvenform durch kapazitive Zahnwiderstände zur Änderung der Anstiegszeit und Reizdauer führt. Ein Einfluß des Zahnwiderstandes wird durch einen sehr kleinen, konstanten Innenwiderstand (ca. 150 Ohm) des Gerätes vermieden.

Wie man aus dem Schaltbild erkennen kann, wird der Kondensator an einem Potentiometer auf eine regel- und meßbare Spannung aufgeladen und durch Tastendruck über eine Spule entladen. Die dabei an der Spule auftretende gedämpfte Wechselspannung wird über einen zweiten Kondensator gleichspannungsfrei dem Zahn zugeführt. Ihre Anfangsamplitude (Reizamplitude) ist gleich der eingestellten Aufladespannung am ersten Kondensator. An einer am Potentiometer regel-

baren Wechselspannung liegt das als Voltmeter geschaltete Meßgerät. Es wird von einem durch seinen Innenwiderstand gegebenen Strom durchflossen.

Die Skala für die Reizspannungen ist doppelt ausgeführt. Die innere Skala ist in Volt geeicht; die äußere in Dezibel. Letzteres Spannungsmaß gibt das Verhältnis von Spannungen an. Z.B. entspricht eine Verdopplung der Spannung unabhängig von deren Absolutwert einem Zuwachs um 6,02 d.B. Eine Verdreifachung entspricht 8,5 d.B. usw. Zur graphischen Darstellung hat sich die Verhältnisangabe der jeweiligen Reizspannung zur Ausgangsreizspannung als besonders geeignet erwiesen; zweckmäßiger trägt man die Reizspannung in Volt in Abhängigkeit von der Zeit logarithmisch auf oder nimmt - zur Vereinfachung - direkt die linear auftragbaren d.B.-Werte.

Die fünf Präparate wurden im doppelten Blindversuch getestet und zwar an je 15 Probanden.

Nach der Ansicht von G. KUSCHINSKY sind die Ergebnisse der Untersuchungen nur dann zu verwerten, wenn die Versuche unter doppelten Kontrollen (Blindversuch) durchgeführt wurden. Es waren dazu zwei Placebo-Präparate notwendig, weil die Substanz : F 1 Cl 267 als Dragée und die Substanzen: M 18 Ap 752 und M 19 TH als Tabletten geliefert wurden. Um objektive Resultate zu erhalten, ist es erforderlich, daß das Placebo nicht nur ge-

schmacklich, sondern auch im Aussehen dem Wirkstoff genau angeglichen ist.

Proband und Untersucher hatten keine Kenntnis darüber, welche Substanz verabreicht wurde. Das Sensotest-Gerät wurde auch nach Möglichkeit so aufgestellt, daß es vom Patienten nicht beobachtet werden konnte, d.h. er nicht sehen konnte, wie durch Druck auf eine Taste der Reizimpuls ausgelöst wurde. Ferner hat der Patient nicht erfahren, was von den Messungen erwartet wurde und was das Ziel der Messungen war.

Denn gerade bei der Prüfung schmerzstillender Pharmaka ist es notwendig, so weit als möglich die psychologischen Einflüsse seitens des Patienten und des Untersuchers auszuschalten. Dies ist weitgehend durch die Technik des doppelten Blindversuchs erreicht. Es lassen sich durch diese Methode leider nur die Faktoren ausschalten, die von außen auf den Patienten eindringen und seine Reaktion beeinträchtigen können. Gerade die Reaktionsfähigkeit des Patienten auf das Placebo ist sehr verschieden. Es zeigt sich bei der Blindtechnik, daß eine gewisse Patientengruppe auf das Placebo, die völlig harmlose und an sich wirkungslose Substanz, reagieren, die sogenannten "Placebo-reactors". Es gibt auch Placebo resistente Patienten und manchmal treten sogar Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Übelkeit auf. Andererseits kann man wiederum beobachten, daß die Reizschwelle trotz Gabe eines schmerzdämpfenden Mittels sich nicht ändert oder sogar abnimmt.

BURRIL, F. und Mitarbeiter, zit.n. SCHÖN, F. (1959) konnten bei 16 Patienten nach 16 mg Morphin eine Senkung der Reizschwelle nachweisen. Diese beweist, daß eine gute und exakte Arbeitsmethodik doch nicht alle subjektiven Einflüsse auszuschalten vermag.

Alle Versuche wurden mit einfacher Dosierung durchgeführt, denn es hatte sich bei Vorversuchen mit doppelter Dosierung gezeigt, daß bereits bei einer Tablette bzw. einem Dragée das Wirkungsoptimum erreicht ist.

Wir konnten beobachten, daß die Magenfüllung einen Einfluß auf den Wirkungseintritt hat.

Es wurde nicht festgestellt, daß bei genauester Trocknung des betreffenden Zahnes sich die Zähne des Oberkiefers zur Messung besser eigneten als die des Unterkiefers.

Zu Beginn jeder Versuchsreihe wurde die Reizschwelle ohne Prämedikation bestimmt. Die Reizschwellenwerte zeigten an den verschiedenen Versuchstagen nur geringe Schwankungen, bedingt durch eine veränderte physiologische Ausgangslage. Die Differenzen waren im Durchschnitt nicht größer als 2 Dezibel. Der Anfangsmessung folgte alle 15 Minuten eine weitere. Die Messung wurde solange fortgesetzt bis der Ausgangswert wieder erreicht war.

Die Widerstandsmessungen von Versuchsperson und Zahn schwankten innerhalb der verschiedenen Versuchstage nur geringfügig: bis ± 5 kOhm. Wesentlich war die Möglichkeit der ständigen Kontrolle des Widerstandes während des Versuches, da dadurch Bedingungen wie Trockenheit des

Zahnes und Elektrodensitz, die zur Einhaltung konstanter Bedingungen erforderlich sind, nachgeprüft werden konnten.

Die bei der Messung erhaltenen d.B.-Werte wurden im Verhältnis zur Zeit graphisch aufgezeichnet.

Zur Erklärung der Tabellen:

In den Diagrammen wurden die Wirkstoffsubstanzen und das Leerpräparat mit unterschiedlichen Strichdicken dargestellt, deren Bedeutung auf den einzelnen Blättern erklärt ist.

Der Meßwert für die Reizschwelle ohne Medikation wurde gleich Null gesetzt.

Die Kurve gibt die Reizschwellenerhöhung durch das Präparat an.

NAME: Breu, Ursula

ALTER: 18 Jahre

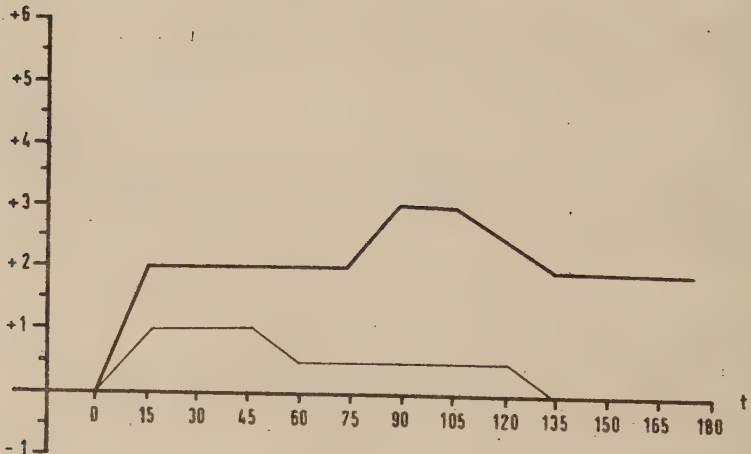
ZAHN: 71

centrale Amalgamfüllung

GEWICHT: 49 kg

Substanz:	F1 Cl 267 —		F3 Cl 267 —	
Zeit	kOhm	d.B.	kOhm	d.B.
0	40	14	35	16
15		16		17
30		16		17
45		16		17
60		16		16,5
75		16		16,5
90		17		16,5
105		17		16,5
120		16,5		16,5
135		16		16
150		16		16
165		16		16
180	40	16	35	16

d.B.



Versuchstag: 7.8.1962 - 27.8.1962

Bemerkungen:

NAME: Franz, Roswitha

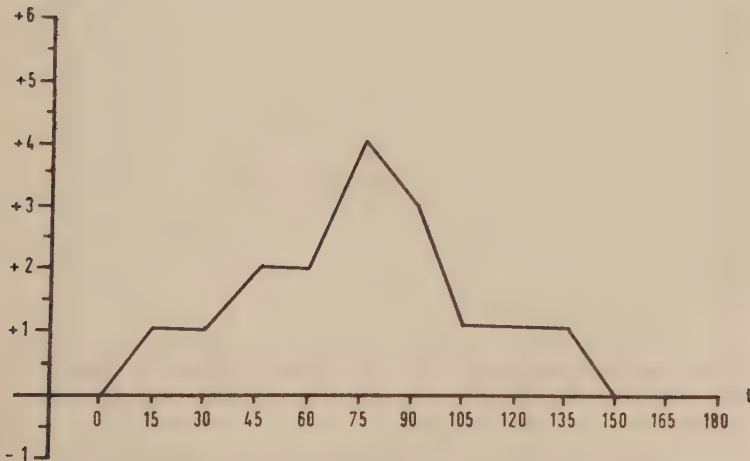
ALTER: 22 Jahre

ZAHN: 13
palatinale Goldhämmerfüllung

GEWICHT: 58 kg

Substanz :	F1 Cl 267 —		F3 Cl 267 —	
Zeit	kOhm	d.B.	kOhm	d.B.
0	170	17	180	18
15		18		18
30		18		18
45		19		18
60		19		18
75		21		18
90		20		18
105		18		18
120		18	180	18
135		18		
150		17		
165		17		
180	170	17		

d.B.



Versuchstag: 26.10.1962 - 24.10.1962

Bemerkungen: F 3-Cl 267 zeigte bei diesem Probanden keine Wirkung.

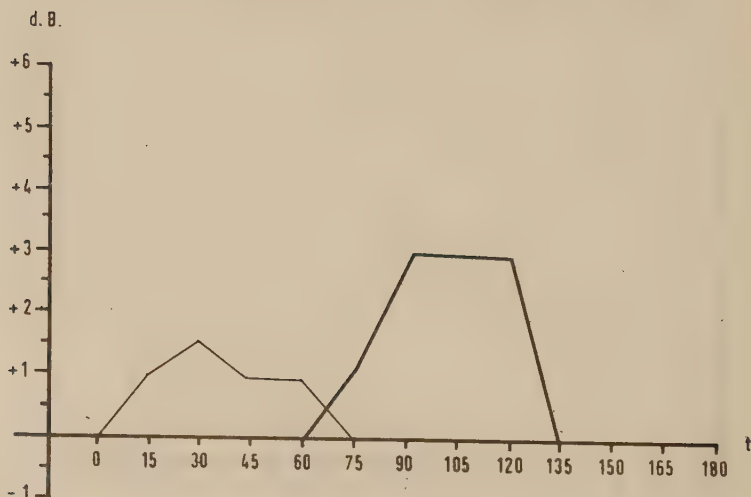
NAME: Gaertner, Klaus

ALTER: 25 Jahre

ZAHN: 7
occlusales Inlay

GEWICHT: 61 kg

Substanz:	F1 Cl 267 —		F3 Cl 267 —	
Zeit	kOhm	d.B.	kOhm	d.B.
0	40	11	50	15
15		11		16
30		11		16,5
45		11		16
60		11		16
75		12		15
90		14		15
105		14		15
120		14	50	15
135		11		
150		11		
165		11		
180	40	11		



Versuchstag: 9.8.1962 - 17.12.1962

Bemerkungen:

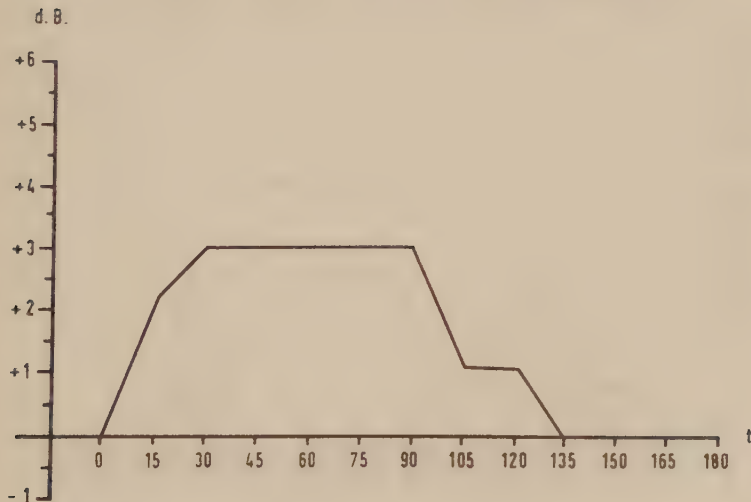
NAME: Grave, Marlis

ALTER: 24 Jahre

ZAHN: 7/
centrale Amalgamfüllung

GEWICHT: 57 kg

Substanz:	F 1 Cl 267 —		F 3 Cl 267 —	
Zeit	kOhm	d.B.	kOhm	d.B.
0	85	32	85	29
15		34		29
30		35		29
45		35		29
60		35		29
75		35		29
90		35	85	29
105		33		
120		33		
135		32		
150		32		
165		32		
180	85	32		



Versuchstag: 9.8.1962 - 14.1.1963

Bemerkungen: F 3 Cl 267 zeigte bei diesem Probanden keine Wirkung.

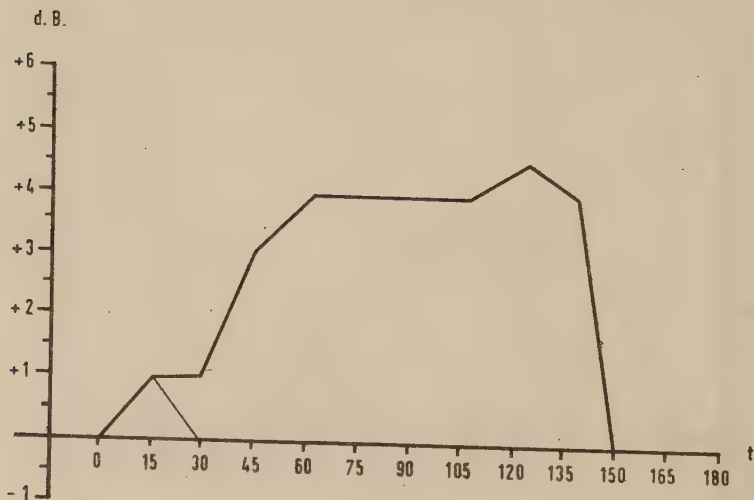
NAME: Habermeier, Heidrun

ALTER: 23 Jahre

ZAHN: 67
occl.buc.Inlay

GEWICHT: 60 kg

Substanz:	F1 Cl 267 —		F3 Cl 267 —	
Zeit	kOhm	d.B.	kOhm	d.B.
0	30	6	30	13
15		7		14
30		7		13
45		9		12
60		10		13
75		10		13
90		10	30	13
105		10		
120		10,5		
135		10		
150		6		
165		6		
180	30	6		



Versuchstag: 6.8.1962 - 7.12.1962

Bemerkungen:

NAME: Jonas, Sigrid

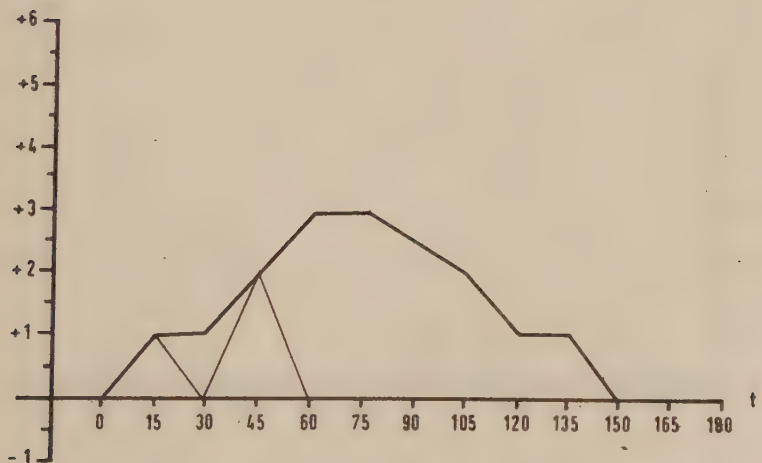
ALTER: 23 Jahre

ZAHN: 16
centrale Amalgamfüllung

GEWICHT: 55 kg

Substanz:	F1 Cl 267 —		F3 Cl 267 —	
Zeit	kOhm	d.B.	kOhm	d.B.
0	25	2	25	6
15		3		7
30		3		6
45		4		8
60		5		6
75		5		6
90		4,5		6
105		4	25	6
120		3		
135		3		
150		2		
165		2		
180	25	1		

d.B.



Versuchstag: 7.8.1962 - 24.10.1962

Bemerkungen:

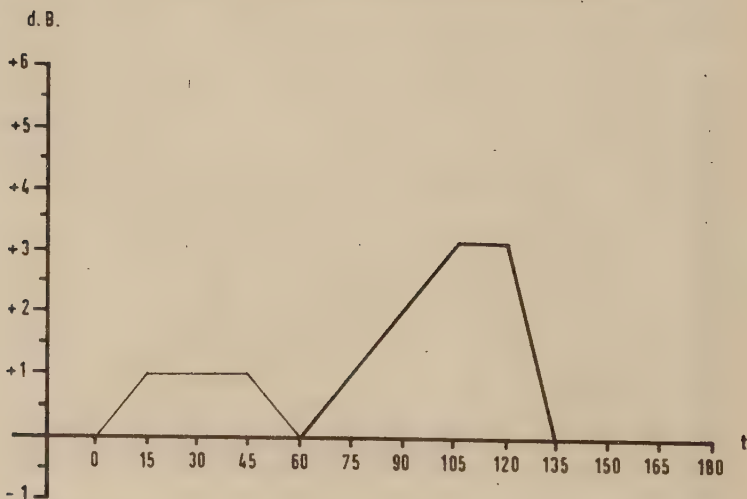
NAME: König, Gudrun

ALTER: 30 Jahre

ZAHN: 2
mesiales Inlay

GEWICHT: 67 kg

Substanz:	F1 Cl 267 —		F3 Cl 267 —	
Zeit	kOhm	d.B.	kOhm	d.B.
0	50	15	50	15
15		15		16
30		15		16
45		15		16
60		15		15
75		16		15
90		17		15
105		18	50	15
120		18		
135		15		
150		15		
165		15		
180	50	15		



Versuchstag: 9.8.1962 - 18.12.1962

Bemerkungen: Um eine Ableitung zu verhindern, wurde das Inlay mit einem Plastikstrips vom Nachbarzahn isoliert.

NAME: Krüger, Norbert

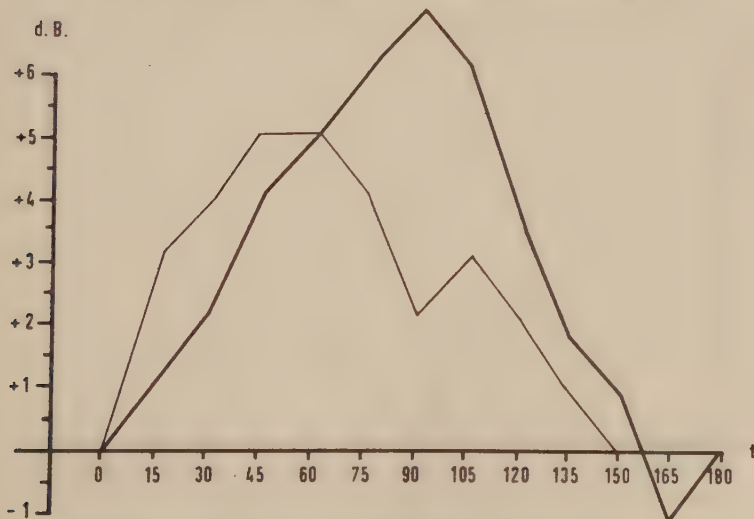
ALTER: 28 Jahre

ZAHN: 71

centrale Amalgamfüllung

GEWICHT: 76 kg

Substanz:	F1 Cl 267 —		F3 Cl 267 —	
Zeit	kOhm	d.B.	kOhm	d.B.
0	20	10	25	10
15		11		13
30		12		14
45		14		15
60		15		15
75		16		14
90		17		12
105		16		13
120		13,5		12
135		12		11
150		11		10
165		9		10
180	20	10	25	10



Versuchstag: 8.8.1962 - 28.8.1962

Bemerkungen:

NAME: Kunz, Willi

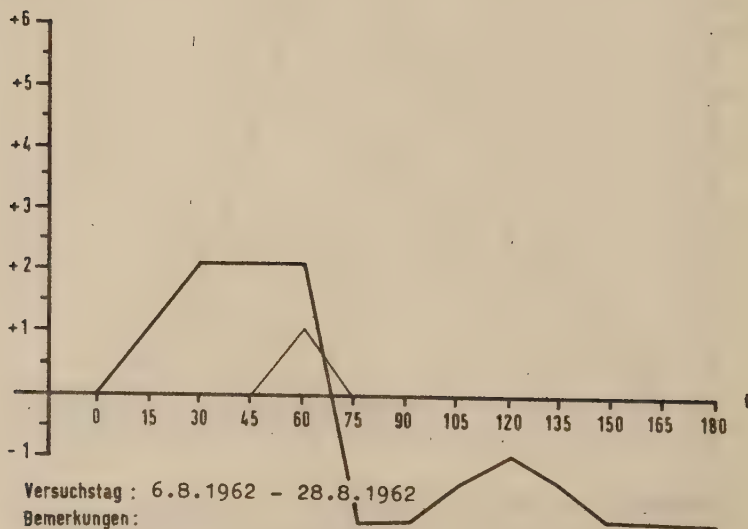
ALTER: 39 Jahre

ZAHN: 7
centrale Amalgamfüllung

GEWICHT: 80 kg

Substanz:	F1 Cl 267 —		F3 Cl 267 —	
Zeit	kOhm	d.B.	kOhm	d.B.
0	85	22	85	22
15		23		22
30		24		22
45		24		22
60		24		21
75		19		22
90		19		22
105		20		22
120		21		22
135		20	85	22
150		19		
165		19		
180	85	19		

d. B.



NAME: Mainka, Horst

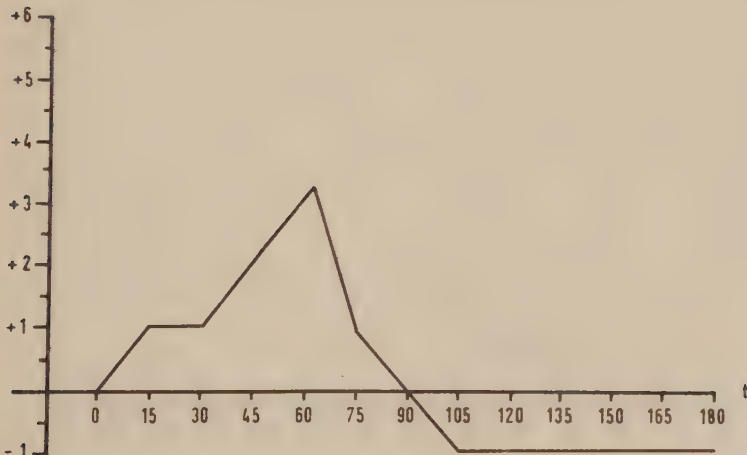
ALTER: 25 Jahre

ZAHN: 17
centrales Inlay

GEWICHT: 73 kg

Substanz:	F 1 Cl 267 —		F 3 Cl 267 —	
Zeit	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.
0	58	13	55	12
15		14		12
30		14		12
45		15		12
60		16		12
75		14		12
90		13		12
105		12		12
120		12	55	12
135		12		
150		12		
165		12		
180	58	12		

d. B.



Versuchstag: 29.8.1962 - 27.8.1962

Bemerkungen: F 3 Cl 267 zeigte bei diesem Probanden keine Wirkung

NAME: Neff, Edda

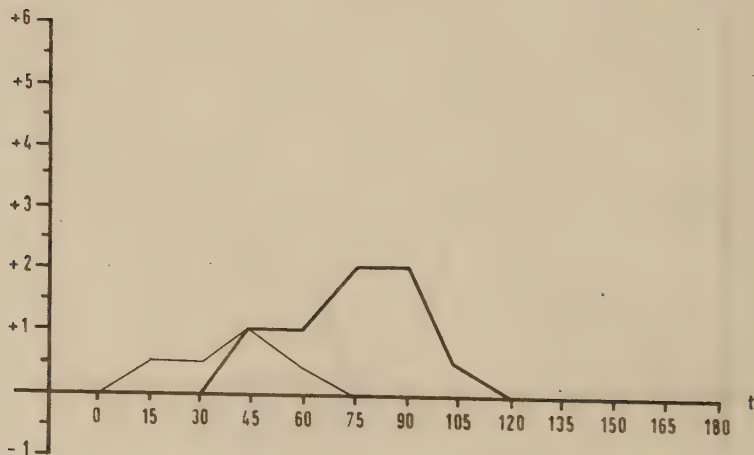
ALTER: 23 Jahre

ZAHN: 6
centrales Inlay

GEWICHT: 55 Kg

Substanz :	F 1 Cl 267 —		F 3 Cl 267 —	
Zeit	kOhm	d.B.	kOhm	d.B.
0	70	25	65	26
15		25		26,5
30		26		26,5
45		26		27
60		27		26,5
75		27		26
90		25,5		26
105		25		26
120		25		26
135		25		26
150		25		26
165		25		26
180	70	25	65	26

d. B.



Versuchstag: 27.8.1962 - 29.8.1962

Bemerkungen: Nebenwirkungen nach F 1 Cl 267: Schläfrigkeit, Benommenheit, Übelkeit

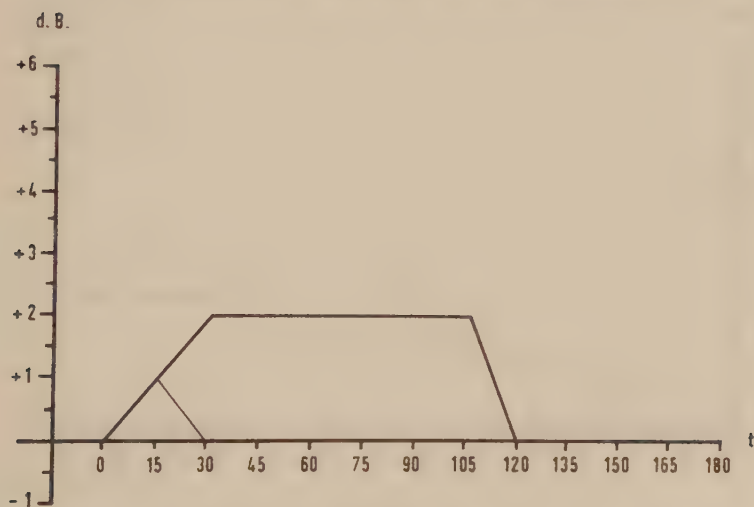
NAME: Rackensperger, Rudolf

ALTER: 26 Jahre

ZAHN: 16
centrale Amalgamfüllung

GEWICHT: 75 kg

Substanz:	F1 Cl 267 —		F3 Cl 267	
Zeit	kOhm	d.B.	kOhm	d.B.
0	30	10	25	8
15		11		9
30		12		9
45		12		8
60		12		8
75		12		8
90		12		8
105		12	25	8
120		10		
135		10		
150		10		
165		10		
180	30	10		



Versuchstag: 6.8.1962 - 28.8.1962

Bemerkungen:

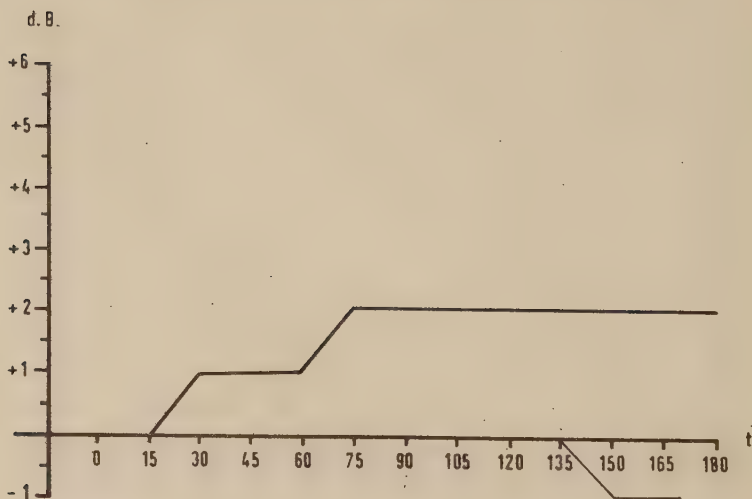
NAME: Rösinger, Wilfrid

ALTER: 9 Jahre

ZAHN: 6|
centrale Amalgamfüllung

GEWICHT: 24 kg

Substanz:	F 1 Cl 267 —		F 3 Cl 267 —	
Zeit	kOhm	d.B.	kOhm	d.B.
0	25	15	28	14
15		15		14
30		16		14
45		16		14
60		16		14
75		17		14
90		17		14
105		17		14
120		17		14
135		17		14
150		17		13
165		17	28	13
180	25	17		



Versuchstag: 6.8.1962 - 28.8.1962

Bemerkungen:

NAME: Schiller, Hans-Hennig

ALTER: 12 Jahre

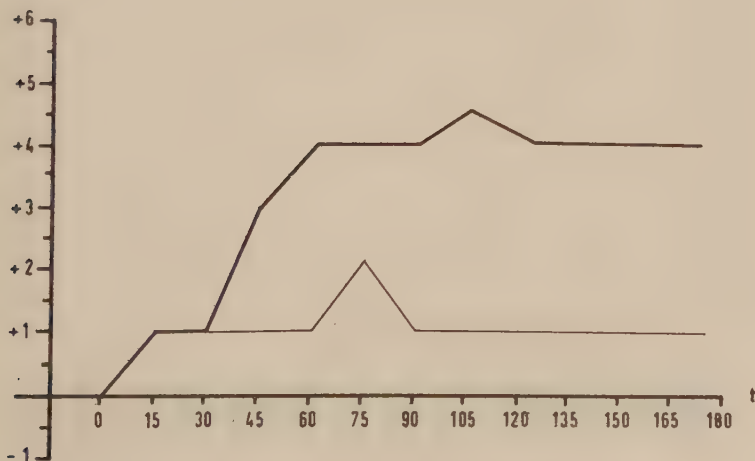
ZAHN: 61

centrale Amalgamfüllung

GEWICHT: 40 kg

Substanz:	F1 Cl 267 —		F3 Cl 267 —	
Zeit	kOhm	d.B.	kOhm	d.B.
0	35	7	35	8
15		8		9
30		8		9
45		10		9
60		11		9
75		11		10
90		11		9
105		11,5		9
120		11		9
135		11		9
150		11		9
165		11		9
180	35	11	35	9

d. B.



Versuchstag: 28.8.1962 - 6.8.1962

Bemerkungen:

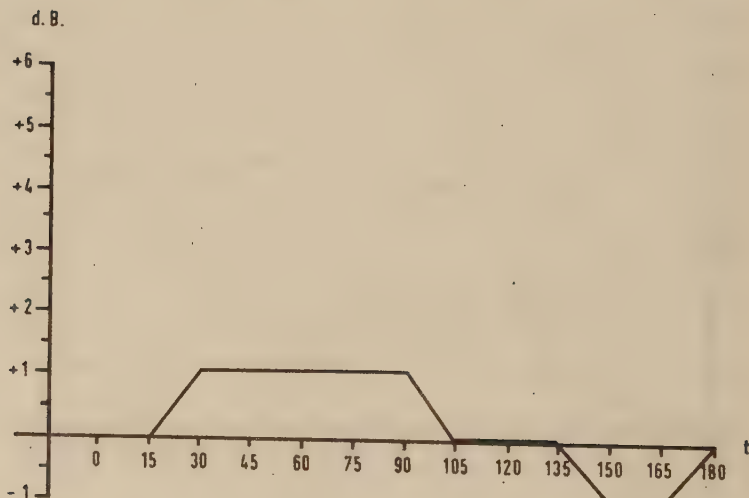
NAME: Zacheiss, Ursula

ALTER: 27 Jahre

ZAHN: 6
bucales Inlay

GEWICHT: 52 Kg

Substanz:	F1 Cl 267 —		F3 Cl 267 —	
Zeit	kOhm	d.B.	kOhm	d.B.
0	150	19	150	20
15		19		20
30		20		20
45		20		20
60		20		20
75		20		20
90		20	150	20
105		19		
120		19		
135		19		
150		18		
165		18		
180	150	19		



Versuchstag: 9.8.1962 - 14.12.1962

Bemerkungen: F 3 Cl 267 zeigte bei diesem Probanden keine Wirkung

NAME : Bimler, Paul

ALTER : 27 Jahre

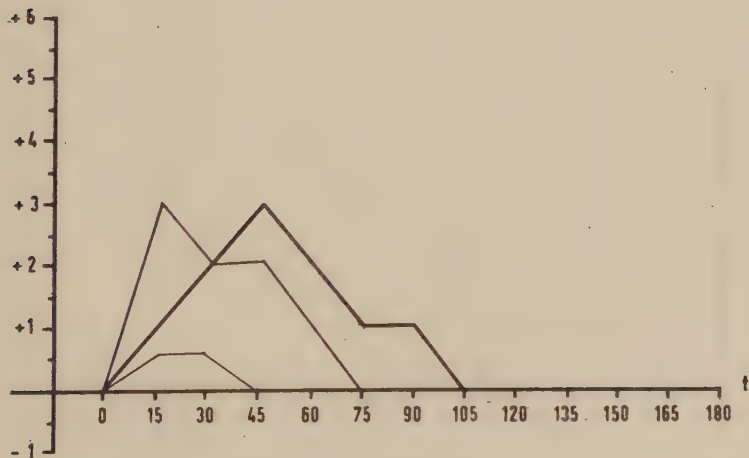
ZAHN : 17

GEWICHT : 83 kg

centrales Inlay

Substanz:	M 18 Ap 752 —		M 19 TH —		M 22 TH —	
Zeit	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.
0	40	14	45	12	45	15
15		15		15		15,5
30		16		14		15,5
45		17		14		15
60		16		13		15
75		15		12		15
90		15		12		15
105		14		12		15
120	40	14	45	12	45	15
135						
150						
165						
180						

d. B.



Versuchstag : 12.12.1962 - 7.12.1962 - 10.12.1962

Bemerkungen :

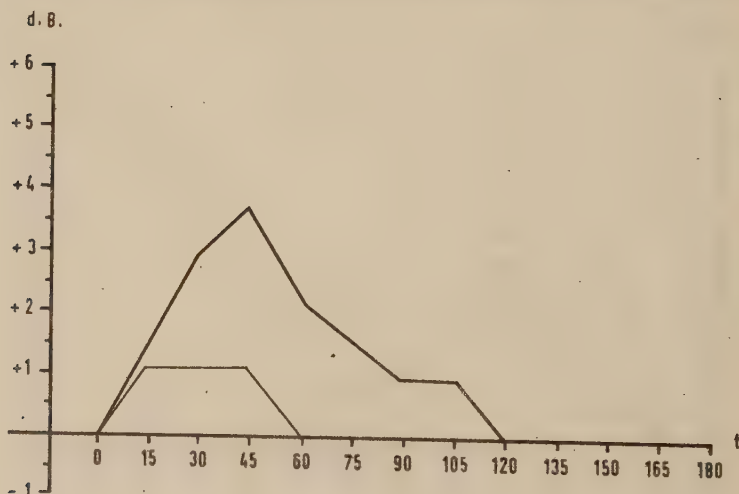
NAME: Bremser, Erich

ALTER: 26 Jahre

ZAHN: $\overline{5}$
occlusale Amalgamfüllung

GEWICHT: 81 kg

Substanz:	M 18 Ap 752 —		M 19 TH —		M 22 TH —	
Zeit	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.
0	20	15	20	17	25	17
15		16,5		18		17
30		18		18		17
45		18,5		18		17
60		17		17		17
75		16,5		17		17
90		16		17		17
105		16		17		17
120		15	20		25	
135		15				
150		15				
165		15				
180	20	15				



Versuchstag: 17.12.1962 - 7.12.1962 - 19.12.1962

Bemerkungen: M 22 TH zeigte bei diesem Probanden keine Wirkung

NAME: Breu, Ursula

ALTER: 18 Jahre

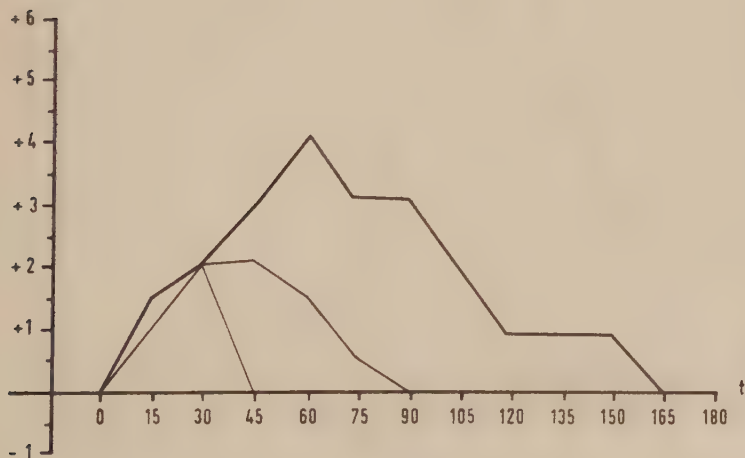
ZAHN: 71

centrale Amalgamfüllung

GEWICHT: 49 kg

Substanz:	M 18 Ap 752 —		M 19 TH —		M 22 TH —	
Zeit	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.
0	40	17	40	16	40	17
15		18,5		17		18
30		19		18		19
45		20		18		17
60		21		17,5		17
75		20		16,5		17
90		20		16		17
105		19		16		17
120		18		16		17
135		18		16		17
150		18		16		17
165		17		16		17
180	40	17	40	16	40	17

d. B.



Versuchstag: 12.12.1962 - 24.10.1962 - 30.11.1962

Bemerkungen:

NAME: Franz, Roswitha

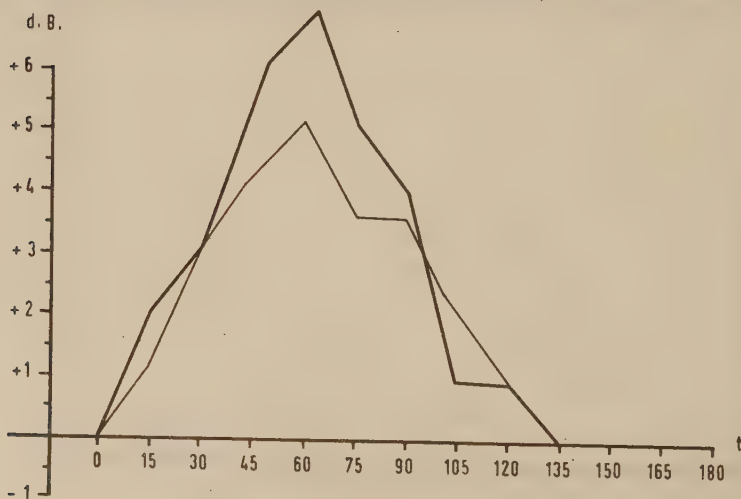
ALTER: 22 Jahre

ZAHN: 13

GEWICHT: 58 kg

palatinale Goldhämmerfüllung

Substanz:	M 18 Ap 752 —		M 19 TH —		M 22 TH —	
Zeit	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.
0	180	13	180	13	180	17
15		15		14		17
30		16		16		17
45		19		17		17
60		20		18		17
75		18		16,5		17
90		17		16,5	180	17
105		14		15		
120		14		14		
135		13		13		
150		13		13		
165		13		13		
180	180	13	180	13		



Versuchstag: 9.1.1963 - 12.12.1962 - 14.11.1962

Bemerkungen: M 22 TH zeigte bei diesem Probanden keine Wirkung.

NAME: Frickler, Frithjof

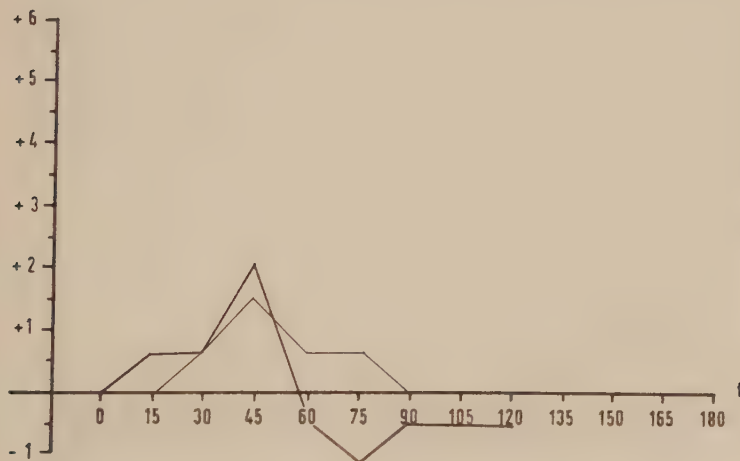
ALTER: 24 Jahre

ZAHN: 61
occlusales Inlay

GEWICHT: 70 kg

Substanz:	M 18 Ap 752 —		M 19 TH —		M 22 TH —	
Zeit	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.
0	14	12	11	10,5	10	10,5
15		12		11		10,5
30		12		11		11
45		12		12,5		12
60		12		10		11
75		12		9		11
90	14	12		10		10,5
105				10		10,5
120			11	10	10	10,5
135						
150						
165						
180						

d. B.



Versuchstag: 7.12.1962 - 16.10.1962 - 30.11.1962

Bemerkungen: M 18 Ap 752 zeigte bei diesem Probanden keine Wirkung

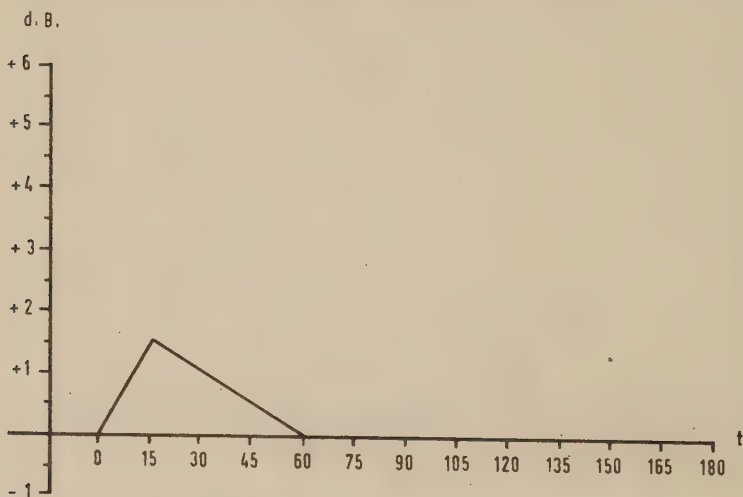
NAME: Fuchs, Klaus-Dieter

ALTER: 21 Jahre

ZAHN: $\overline{7}$
centrales Inlay

GEWICHT: 75 kg

Substanz:	M 18 Ap 752 —		M 19 TH —		M 22 TH —	
Zeit	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.
0	30	6	30	7	30	7
15		7,5		7		7
30		7		7		7
45		6,5		7		7
60		6		7		7
75		6		7		7
90		6		7		7
105		6		7		7
120	30	6	30	7	30	7
135						
150						
165						
180						



Versuchstag: 5.12.1962 - 14.10.1962 - 28.11.1962

Bemerkungen: M 19 TH und M 22 TH zeigten bei diesem Probanden keine Wirkung. Leichte Müdigkeit nach M 19 TH

NAME: Grünewald, Dieter

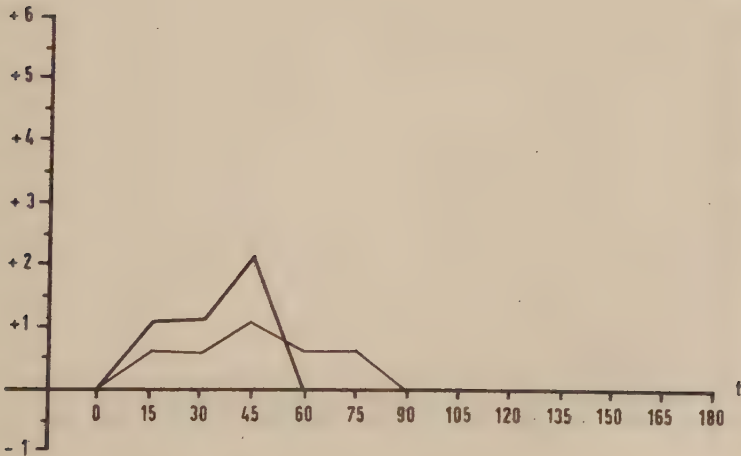
ALTER: 22 Jahre

ZAHN: 7
occlusales Inlay

GEWICHT: 67 kg

Substanz:	M 18 Ap 752 —		M 19 TH —		M 22 TH —	
Zeit	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.
0	50	10	55	11,5	40	10
15		11		11,5		10,5
30		11		11,5		10,5
45		12		11,5		11
60		10		11,5		10,5
75		10		11,5		10,5
90		10		11,5		10
105		10		11,5		10
120	50	10	55	11,5	50	10
135						
150						
165						
180						

d. B.



Versuchstag: 5.12.1962 - 14.10.1962 - 28.11.1962

Bemerkungen: M 19 TH zeigte bei diesem Probanden keine Wirkung

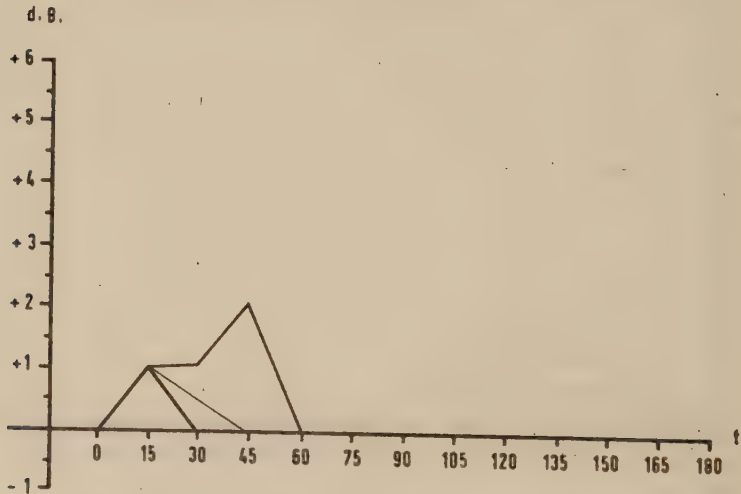
NAME: Hansen, Tore

ALTER: 25 Jahre

ZAHN: 17
centrale Amalgamfüllung

GEWICHT: 95 kg

Substanz:	M 18 Ap 752 —		M 19 TH —		M 22 TH —	
Zeit	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.
0	100	28	100	23	100	26
15		29		24		27
30		28		24		26,5
45		28		25		26
60		28		23		26
75		28		23		26
90		28		23		26
105		28		23		26
120	100	28	100	23	100	26
135						
150						
165						
180						



Versuchstag: 7.12.1962 - 28.11.1962 - 5.12. 1962

Bemerkungen:

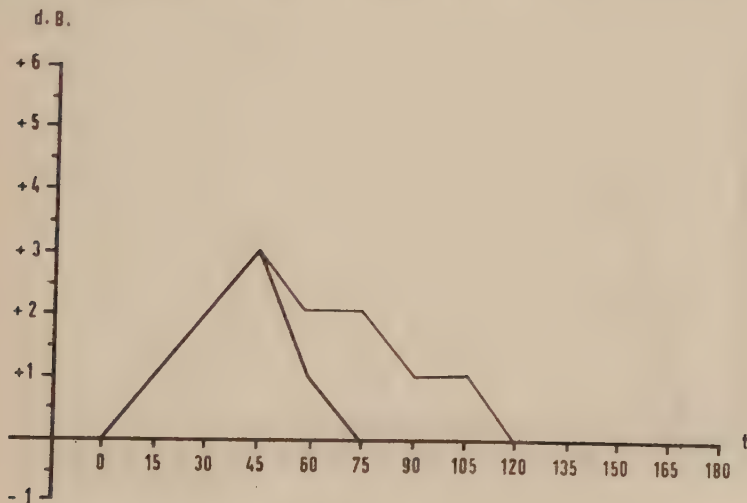
NAME: Jonas, Sigrid

ALTER: 23 Jahre

ZAHN: 16
centrale Amalgamfüllung

GEWICHT: 55 kg

Substanz:	M 18 Ap 752 —		M 19 TH —		M 22 TH —	
Zeit	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.
0	25	14	25	10	25	14
15		15		11		14
30		16		12		14
45		17		13		14
60		15		12		14
75		14		12		14
90		14		11		14
105		14		11		14
120	25	14		10	25	14
135				10		
150				10		
165				10		
180			25	10		



Versuchstag: 19.12.1962 - 10.12.1962 - 12.12.1962

Bemerkungen: M 22 TH zeigte bei diesem Probanden keine Wirkung.

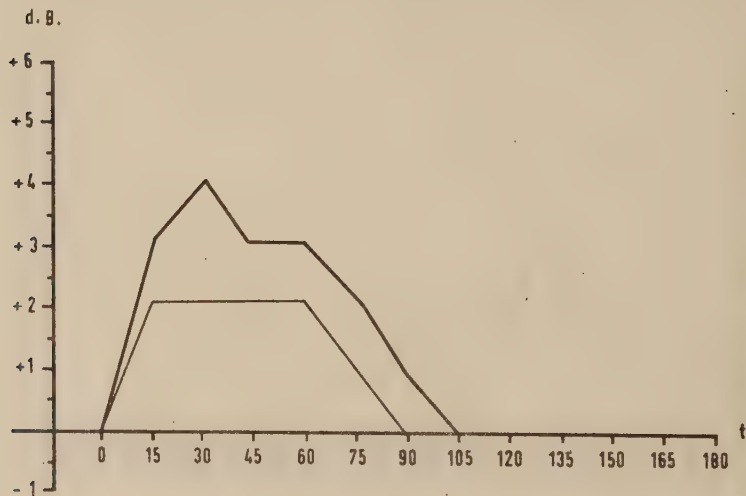
NAME: Krüger, Norberg

ALTER: 28 Jahre

ZAHN: 71
centrale Amalgamfüllung

GEWICHT: 76 kg

Substanz:	M 18 Ap 752 —		M 19 TH —		M 22 TH —	
Zeit	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.
0	30	12	20	10	30	12
15		15		12		12
30		16		12		12
45		15		12		12
60		15		12		12
75		14		11		12
90		13		10		12
105		12		10		12
120		12	20	10	30	12
135		12				
150		12				
165		12				
180	30	12				



Versuchstag: 13.12.1962 - 4.12.1962 - 10.12.1962

Bemerkungen: M 22 TH zeigte bei diesem Probanden keine Wirkung.

NAME: Mainka, Horst

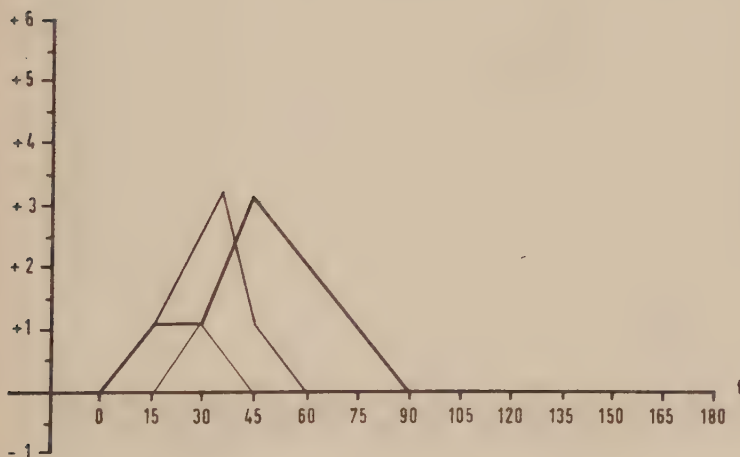
ALTER: 25 Jahre

ZAHN: 7
centrales Inlay

GEWICHT: 73 kg

Substanz:	M 18 Ap 752 —		M 19 TH —		M 22 TH —	
Zeit	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.
0	50	11	50	13	45	14
15		12		14		14
30		12		16		15
45		14		14		14
60		13		13		14
75		12		13		14
90		11		13		14
105		11		13		14
120	50	11	50	13	45	14
135						
150						
165						
180						

d. B.



Versuchstag: 4.12.1962 - 16.10.1962 - 30.11.1962

Bemerkungen:

NAME: Rohlfing, Herbert

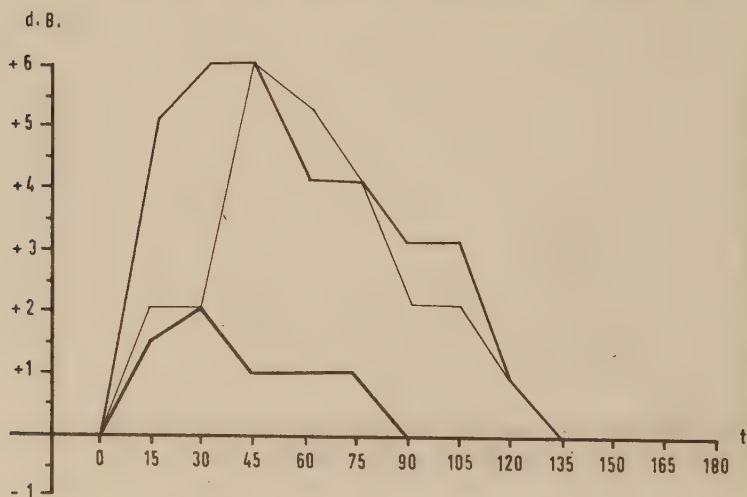
ALTER: 24 Jahre

ZAHN: 6

GEWICHT: 86.kg

centrale Amalgamfüllung

Substanz:	M 18 Ap 752 —		M 19 TH —		M 22 TH —	
Zeit	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.
0	30	32	30	27	35	30
15		33,5		32		32
30		34		33		32
45		33		33		36
60		33		31		35
75		33		31		34
90		32		30		32
105		32		30		32
120		32		28		31
135		32		27		30
150		32		27		30
165		32		27		30
180	30	32	30	27	35	30



Versuchstag: 12.12.1962 - 5.12.1962 - 14.10.1962

Bemerkungen:

NAME: Schulz, Axel

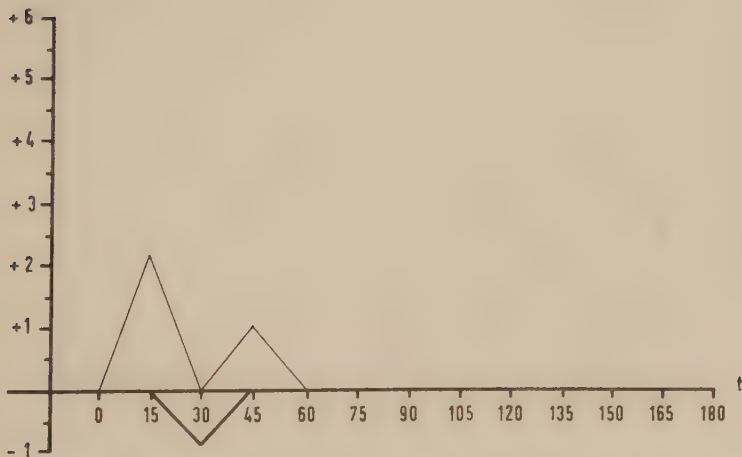
ALTER: 22 Jahre

ZAHN: 7
occl.buc. Inlay

GEWICHT: 67 kg

Substanz:	M 18 Ap 752 —		M 19 TH —		M 22 TH —	
Zeit	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.
0	20	17	21	16	20	15
15		17		16		17
30		16		16		15
45		17		16		16
60		17		16		15
75		17		16		15
90		17		16		15
105		17		16		15
120	20	17	21	16	20	15
135						
150						
165						
180						

d. B.



Versuchstag: 7.12.1962 - 16.10.1962 - 30.11.1962

Bemerkungen: M 19 TH zeigte bei diesem Probanden keine Wirkung.

NAME: Weiner, Dieter

ALTER: 23 Jahre

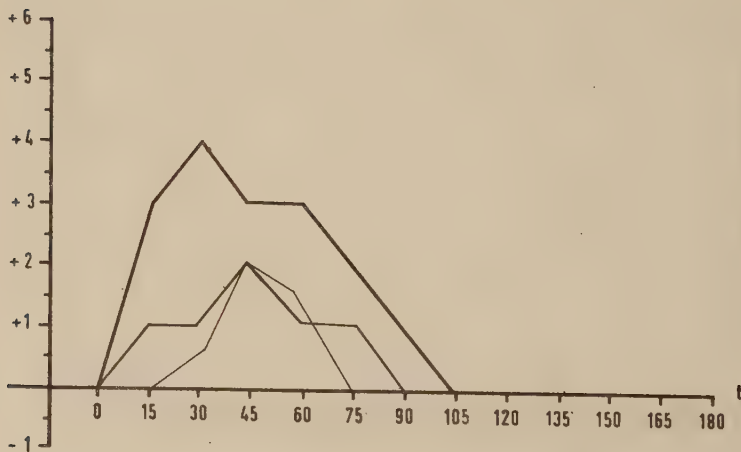
ZAHN: 61

GEWICHT: 64 kg

occlusale Amalgamfüllung

Substanz:	M 18 Ap 752 —		M 19 TH —		M 22 TH —	
Zeit	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.
0	40	12	40	11	40	11
15		15		12		11
30		16		12		11,5
45		15		13		13
60		15		12		12,5
75		14		12		11
90		13		11		11
105		12		11		11
120		12		11		11
135		12		11		11
150		12		11		11
165		12		11		11
180	40	12	40	11	40	11

d. B.



Versuchstag: 5.12.1962 - 14.10.1962 - 28.11.1962

Bemerkungen:

NAME: Wolf, Heidi

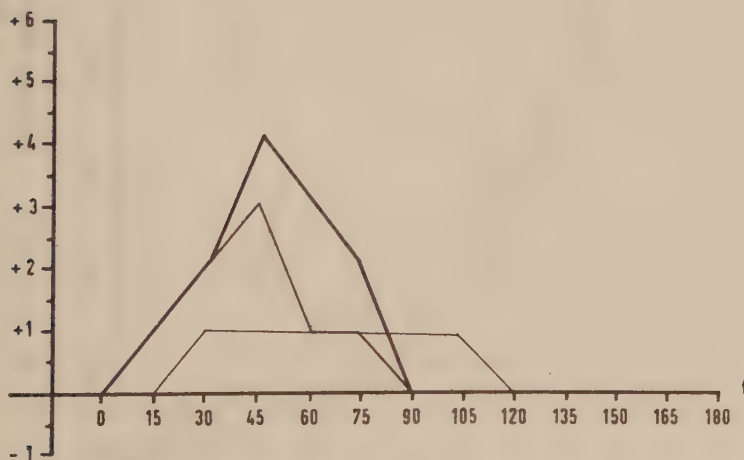
ALTER: 22 Jahre

ZAHN: $\overline{7}$
occlusale Amalgamfüllung

GEWICHT: 55 kg

Substanz:	M 18 Ap 752 —		M 19 TH —		M 22 TH —	
Zeit	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.	kOhm	d. B.
0	40	21	40	22	40	25
15		22		23		25
30		23		24		26
45		25		25		26
60		24		23		26
75		23		23		26
90		21		22		26
105		21		22		26
120		21	40	22	40	25
135		21				25
150		21				25
165		21				25
180	40	21			40	25

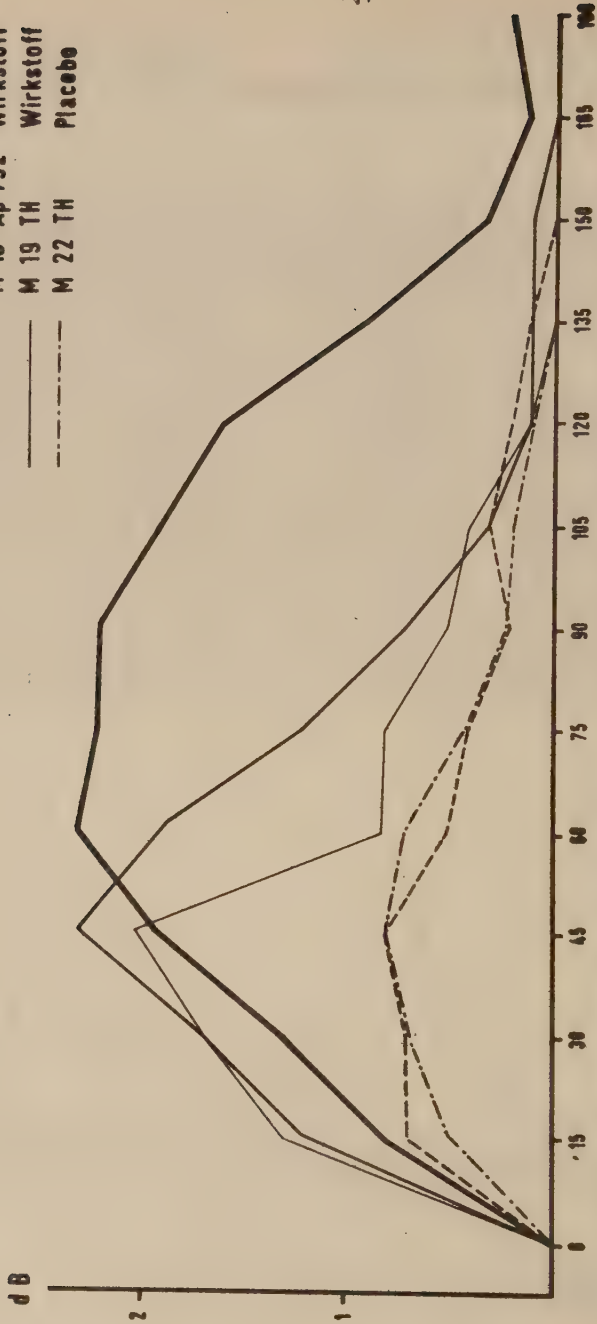
d. B.



Versuchstag: 12.12.1962 - 5.12.1962 - 28.11.1962

Bemerkungen:

—	F 1 Cl 267	Wirkstoff
- - -	F 3 Cl 267	Placebo
—	M 18 Ap 752	Wirkstoff
—	M 19 TH	Wirkstoff
- - -	M 22 TH	Placebo



Für jedes Medikament ist die mittlere Reizschwellenerhöhung
in Abhängigkeit zur Zeit aufgezeichnet.

F 1 Cl 267

Haupttabelle:

o	1	1	3	4	4	4	4,5	4	4	4	4	4	B.U.
o	o	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	F.R.
o	1	1	3	4	4	4	4	4,5	4	o	o	o	G.K.
o	1	2	2	2	-3	-3	-2	-1	-2	-3	-3	-3	G.M.
o	1	2	2	2	2	2	2	o	o	o	o	o	H.H.
o	2	2	2	2	2	3	3	2,5	2	2	2	2	J.S.
o	1	1	2	3	3	2,5	2	1	1	o	o	-1	K.G.
o	1	2	4	5	6	7	6	3,5	2	1	-1	o	K.N.
o	2	3	3	3	3	3	1	1	o	o	o	o	K.W.
o	o	1	1	1	1	1	o	o	o	-1	-1	o	M.M.
o	o	o	o	o	1	2	3	3	o	o	o	o	N.E.
o	o	o	o	o	1	3	3	3	o	o	o	o	R.R.
o	1	1	2	3	1	o	-1	-1	-1	-1	-1	-1	R.W.
o	o	1	1	2	2	o,5	o	o	o	o	o	o	Sch.M.
8	1	1	2	2	4	3	1	1	1	o	o	o	Z.U.

o	12	19	28	34	33	33	28,5	23,5	13	4	2	3	S
---	----	----	----	----	----	----	------	------	----	---	---	---	---

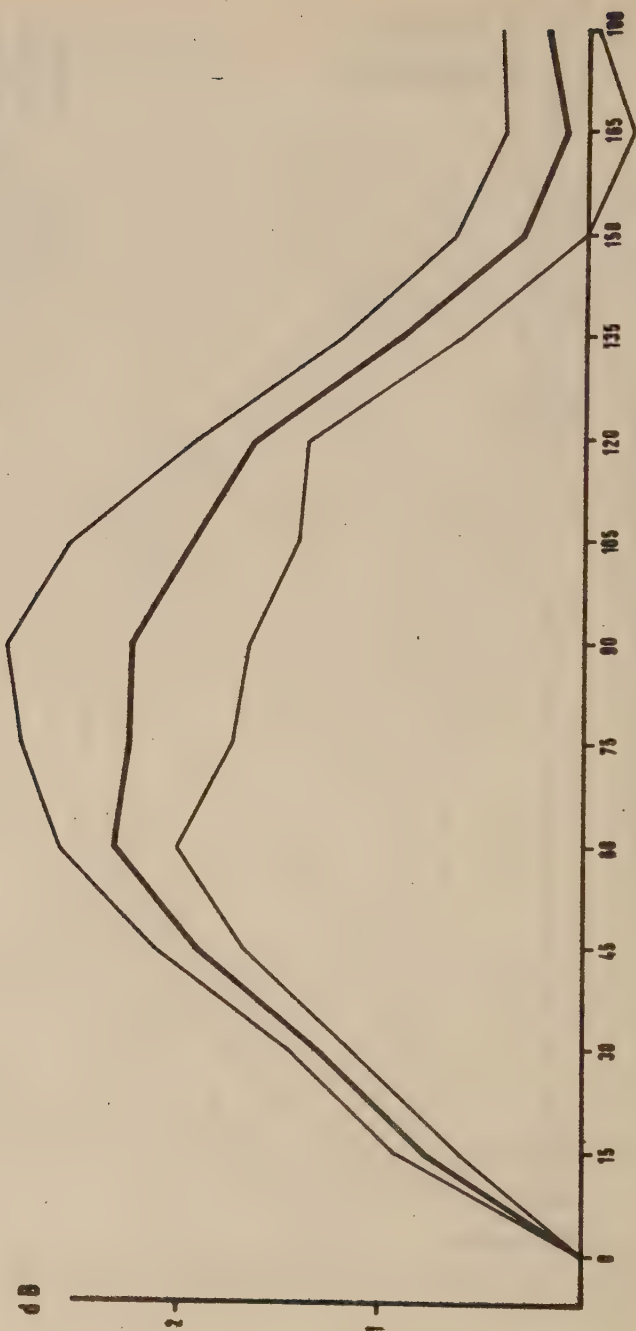
o	o,8	1,3	1,9	2,3	2,2	2,2	1,9	1,6	o,9	o,3	o,1	o,2	M
---	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---

S - Summe der einzelnen Meßwerte

M - Mittelwerte

F 1 Cl 267

Max
t - 60 Min 2,3 dB



Die Abbildung zeigt den Mittelwert für die Heizschwellenerhöhung durch das Präparat F 1 Cl 267 und ihre biologische Streuung.

M 18 Ap 752

Haupttabelle:

0	1,5	2	3	4	3	3	2	1	1	1	0	0	B.P.
0	1	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	B.E.
0	3	4	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0	B.U.
0	1	1	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	F.R.
0	2	3	6	7	5	4	1	1	0	0	0	0	F.F.
0	3	4	3	3	2	1	0	0	0	0	0	0	F.K.
0	1,5	1	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	G.D.
0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	M.T.
0	1,5	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	J.S.
0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	K.N.
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	M.M.
0	1	2	4	3	2	0	0	0	0	0	0	0	R.M.
0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Sch.A.
0	1,5	3	3,5	2	1,5	1	1	0	0	0	0	0	W.D.
0	1	2	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	W.M.

0	20	26	35	28	18,5	11	4	2	1	1	0	0	S
---	----	----	----	----	------	----	---	---	---	---	---	---	---

0	1,3	1,7	2,3	1,9	1,2	0,7	0,3	0,1	0,1	0,1	0	0	M
---	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---	---	---

S - Summeder einzelnen Meßwerte

M - Mittelwerte

M 18 Ap 752

Max
t - 45 2,3 dB



Die Abbildung zeigt den Mittelwert für die Reizschwellenerhöhung durch das Präparat M 18 Ap 752 und ihre biologische Streuung.

M 19 TH

Haupttabelle:

0	1	2	2	1,5	0,5	0	0	0	0	0	0	0	B.P.
0	1	2	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0	B.E.
0	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	B.U.
0	1	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	F.R.
0	1	3	4	5	3,5	3,5	2	1	0	0	0	0	F.F.
0	1	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	F.K.
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	G.D.
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	M.T.
0	5	6	6	4	4	3	3	1	0	0	0	0	J.S.
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	K.N.
0	0,5	0,5	2	-0,5	-1,5	-0,5	-0,5	-0,5	0	0	0	0	M.M.
0	1	2	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	R.M.
0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Sch.A.
0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	W.D.
0	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	W.M.

0	18,5	25,5	30	12	11,5	7	5,5	1,5	0	0	0	0	S
---	------	------	----	----	------	---	-----	-----	---	---	---	---	---

0	1,2	1,7	2,0	0,8	0,8	0,5	0,4	0,1	0	0	0	0	M
---	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---	---	---	---	---

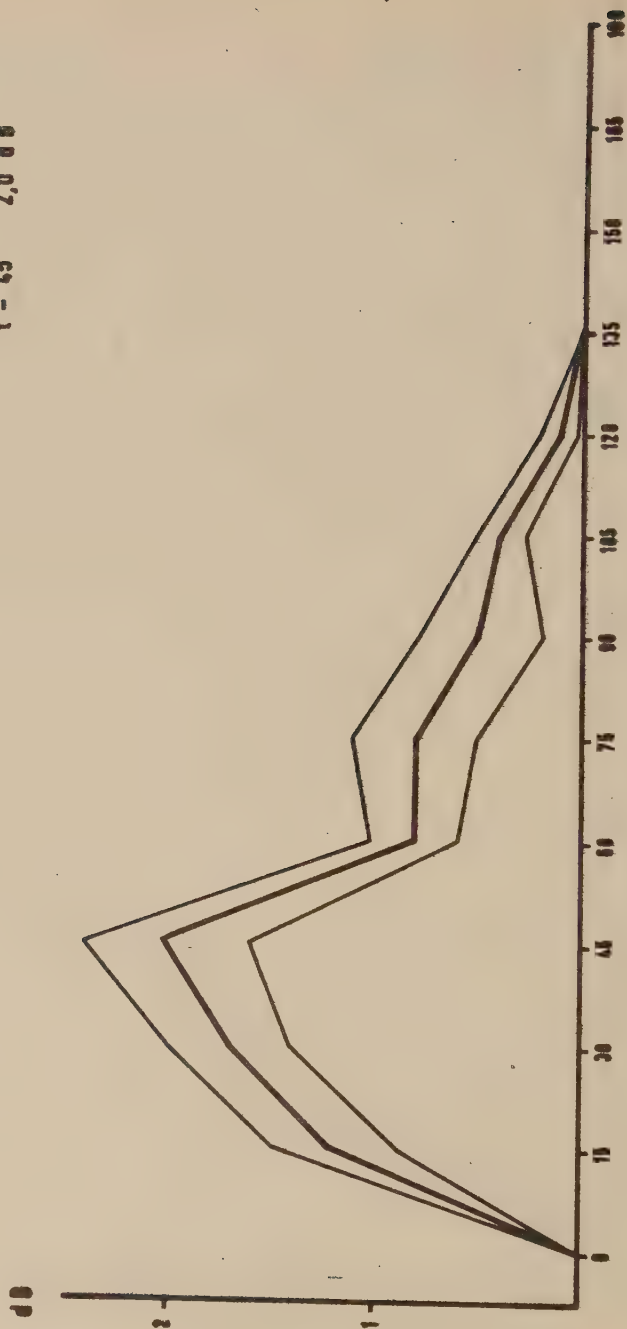
S - Summe der einzelnen Meßwerte

M - Mittelwerte

M 10 TH

Max

t - 45 2,0 dB



Die Abbildung zeigt den Mittelwert für die Reizschwellenerhöhung durch das Präparat M 10 TH und ihre biologische Streuung.

F 3 Cl 267

Haupttabelle:

o	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	B.U.
o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	-1	-1	-1	F.R.
o	1	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	G.K.
o	o	o	o	-1	o	o	o	o	o	o	o	o	G.M.
o	1	1	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	H.H.
o	1	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	o	o	o	o	J.S.
o	1	o	2	o	o	o	o	o	o	o	o	o	K.G.
o	3	4	5	5	4	2	3	2	1	o	o	o	K.N.
o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	K.W.
o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	M.M.
o	1	1	1	o	o	o	o	o	o	o	o	o	N.E.
o	1	1,5	1	1	o	o	o	o	o	o	o	o	R.R.
o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	R.W.
o	0,5	0,5	1	0,5	o	o	o	o	o	o	o	o	Sch.M.
o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	Z.U.

o	10,5	10	12	7	6,5	3,5	4,5	3,5	2	o	o	o	S
---	------	----	----	---	-----	-----	-----	-----	---	---	---	---	---

o	0,7	0,7	0,8	0,5	0,4	0,2	0,3	0,2	0,1	o	o	o	M
---	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---	---	---	---

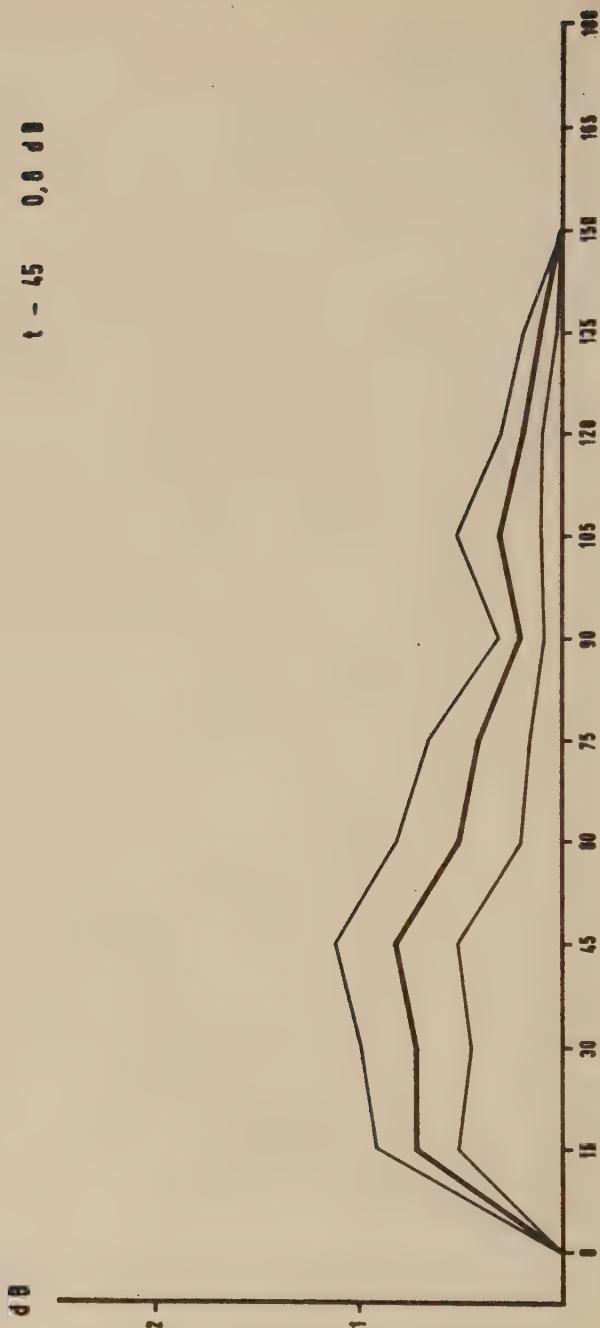
S - Summe der einzelnen Mittelwerte

M - Mittelwerte

F3 Cl 267

Max

t - 45 0,6 dB



Die Abbildung zeigt den Mittelwert für die Reizschwellenerhöhung durch das Präparat F3 Cl 267 und ihre biologische Streuung.

M 22 TH

Haupttabelle:

1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	B.P.
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	B.E.
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	B.U.
0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	F.R.
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	F.F.
0	0,5	2	1,5	0	0	0	0	0	0	0	0	F.K.
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	G.D.
0,5	0,5	1	0,5	0,5	0	0	0	0	0	0	0	M.T.
2	2	6	5	4	2	2	1	0	0	0	0	J.S.
2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	K.N.
0	0,5	1,5	0,5	0,5	0	0	0	0	0	0	0	M.M.
0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	R.M.
1	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Sch .A.
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	W.D.
0,5	0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	W.M.

7	8,5	12,5	8,5	6	3	3	1	0	0	0	0	S
---	-----	------	-----	---	---	---	---	---	---	---	---	---

0,5	0,7	0,8	0,7	0,4	0,2	0,2	0,1	0	0	0	0	M
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---	---	---	---	---

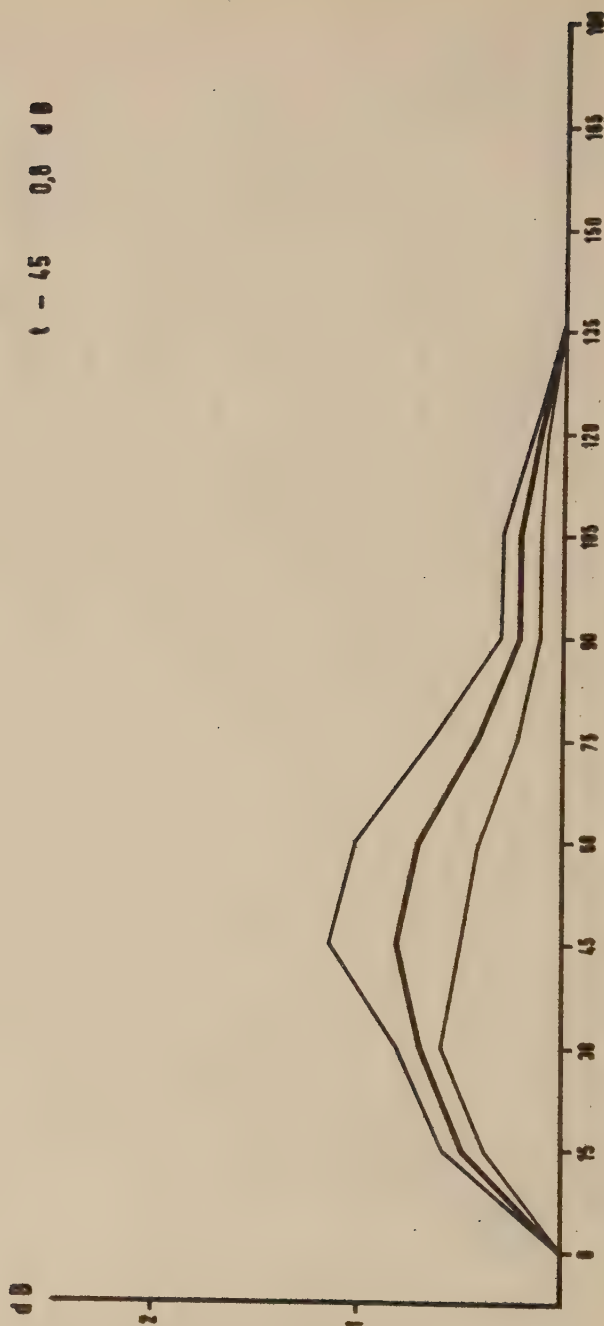
S - Summe der einzelnen Meßwerte

M - Mittelwerte

M 22 TH

Max

t - 45 0,8 dB



Die Abbildung zeigt den Mittelwert für die Reizschwellenerhöhung durch das Präparat M 22 TH und ihre biologische Streuung.

Auswertung der Ergebnisse.

1. Versuchsaufbau

Die zu vergleichenden Medikamente lagen in unterschiedlicher Applikationsform vor. F_1Cl 267 und F_3Cl 267 waren Dragées, $M_{18}Ap$ 752, $M_{19}Th$ und $M_{22}Th$ lagen als Tabletten vor. Die beiden als Dragées vorliegenden und die drei als Tabletten vorliegenden Medikamente wurden jeweils an 15 Versuchspersonen getestet. Bei 5 dieser jeweils 15 Versuchspersonen wurden sowohl Tabletten als auch Dragées getestet.

Mit dem Senso-Testgerät wurde vor Versuchsbeginn die Reizschwelle durch mehrfache Bestimmung festgelegt. In Abständen von jeweils 15 Minuten nach Einnahme der Tabletten bzw. Dragées wurde erneut die Reizschwelle bestimmt. Das Gerät stand dabei so, daß es vom Probanden nicht eingesehen werden konnte. Für die Auswertung wurde die Zunahme der Reizschwelle in dB angegeben. Wurde die vor Versuchsbeginn festgelegte Schwellenspannung während des Versuchs unterschritten, wurden negative dB-Werte angegeben.

Die Reihenfolge der Prüfung der einzelnen Medikamente war nicht völlig konstant. Von den Dragées wurde im allgemeinen F_1Cl 267 vor F_3Cl 267 getestet. Bei den Tabletten erfolgt die Testung mit wenigen Ausnahmen in der Reihenfolge $M_{19}Th$, $M_{18}Ap$ 752 und $M_{22}Th$. Für die Auswertung wurde angenommen, daß die Reihenfolge der Applikation die Wirkung der einzelnen Medikamente nicht beeinflusst hat, insbesondere, daß kein Lern-Effekt vorlag. Die vorliegenden Versuchsergebnisse gestatteten jedoch nicht, diese Hypothese zu prüfen.

Um Nachwirkungen vorhergehender Medikamente zu vermeiden, wurden zwischen die Testung zweier Medikamente mindestens ein zweitägiges, meist ein mehrtägiges Intervall eingeschaltet.

2. Auswertung

In Abhängigkeit von der Versuchsdurchführung mußte die Auswertung in drei verschiedenen Abschnitten durchgeführt werden.

- A. Vergleich der Wirkung der Dragées F₁Cl 267 - F₃Cl 267.
- B. Vergleich der Wirkung der Tabletten M₁₈Ap 752, M₁₉Th und M₂₂Th
- C. Vergleich zwischen den Dragées F₁Cl 267 und den Tabletten M₁₈Ap 752 und M₁₉Th.

- A. Vergleich F₁Cl 267 - F₃Cl 267.

Beide Medikamente wurden an den gleichen 15 Versuchspersonen getestet. Für die Auswertung wurde deshalb der t-Test bei paarweiser Anordnung angewendet. Da aus später beschriebenen Gründen (s.u.) beim Vergleich der Tabletten eine Transformation der Werte mit Verschiebung des Nullpunktes erforderlich war, wurde der t-Test sowohl mit den Original - als auch mit den transformierten Werten durchgeführt.

Beim t-Test bei paarweiser Anordnung werden lediglich die Differenzen der bei den Medikamenten beobachteten Werte betrachtet. Damit werden individuelle Unterschiede, z.B. die unterschiedliche Ansprechbarkeit auf Medikamente, für den Vergleich ausgeschaltet und lediglich die beobachteten Wirkungsunterschiede ausgewertet. Aus den beobachteten Differenzen werden die mittlere Differenz und die Standardabweichung der mittleren Differenz berechnet. Bei nur zufälligen Unterschieden ist zu erwarten, daß die mittlere Differenz nicht größer ist als ihre Standardabweichung. Geprüft wird deshalb nach der t-Verteilung der Quotient.

$$t = \frac{\text{mittlere Differenz}}{\text{Standardabweichung}} = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}} \quad (\text{mittlere Differenz})$$

Nach diesem Test ergeben sich für die einzelnen Zeiten folgende t-Werte :

Zeit	Originalwerte	transformierte werte $\sqrt{x + 3}$
15 Minuten	0,39	0,43
30 Minuten	1,82	1,94
42 Minuten	2,98	3,03
60 Minuten	4,93	4,98
75 Minuten	4,13	3,20
90 Minuten	4,18	3,41
105 Minuten	3,57	3,19
120 Minuten	3,24	3,10
135 Minuten	1,82	1,59
150 Minuten	0,32	

Bei 14 Freiheitsgraden kann der Unterschied als gesichert angesehen werden, wenn $t \geq 2,98$ ist. Die Werte zeigen, daß sich nach 45 Minuten eine Wirkung von F_1Cl gegenüber dem Placebo F_3Cl 267 nachweisen läßt. Bis 120 Minuten hält diese Wirkung an. Erst nach 135 Minuten läßt sich kein sicherer Unterschied gegenüber dem Placebo mehr nachweisen.

B. Vergleich $M_{18}Ap$ 752, $M_{19}Th$, $M_{22}Th$

Die drei Tabletten wurden an 15 Versuchspersonen getestet. Die Auswertung erfolgte deshalb mit der doppelten Varianzanalyse. Die Varianz ist das Quadrat der Standardabweichung einer Meßreihe. Die Varianzen verschiedener Einflußfaktoren addieren sich zur Gesamtvarianz eines Versuchs. Bei der Varianzanalyse wird deshalb die Gesamtvarianz zerlegt in die durch die einzelnen abtrennbaren Einflußfaktoren bedingten Varianzen. Die Varianz zwischen den Gruppen (Medikamenten-Versuchspersonen) wird dann mit der zusammengefaßten Varianz innerhalb der Gruppen, der sogenannten Restvarianz verglichen. Die Restvarianz stellt die eigentliche Versuchsstreuung dar.

Bestehen zwischen den Gruppen keine echten Unterschiede, so ist zu erwarten, daß die Varianz zwischen den Gruppen nicht wesentlich

lich größer ist als die Restvarianz. Geprüft wird deshalb, ob der Quotient der Varianz zwischen den Gruppen durch Restvarianz signifikant größer ist als 1, wobei die erhaltenen Werte mit den Werten der F-Verteilung bei den entsprechenden Freiheitsgraden im Zähler und Nenner verglichen werden. Als signifikant wird ein Unterschied zwischen den Gruppen dann angesehen, wenn der Quotient größer ist als der Wert der F-Verteilung für $P = 0,01$ bei den entsprechenden Freiheitsgraden.

Die Anwendung der Varianzanalyse ist dann korrekt, wenn die Varianzen zwischen den einzelnen Gruppen keine Unterschiede aufweisen. Nur dann ist die Zusammenfassung der Varianz innerhalb der einzelnen Gruppen zur Restvarianz gestattet. Vor Anwendung der Varianzanalyse muß deshalb geprüft werden, ob die Varianzen innerhalb der Gruppen keine signifikanten Unterschiede aufweisen. Diese Prüfung erfolgt mit dem Bartlett-Test.

Bartlett-Test

Der Bartlett-Test beruht auf der Beobachtung, daß der Ausdruck $f \cdot \ln s^2 - \sum f_i \cdot \ln s_i^2$

annähernd verteilt ist wie χ^2 mit $k-1$ Freiheitsgraden.

s_i^2 = mittlere Varianz innerhalb der Gruppen,

s_i^2 = Varianz in der i-ten Gruppe,

f = Summe der Freiheitsgrade aller Gruppen,

f_i = Freiheitsgrad in der i-ten Gruppe,

k = Anzahl der Gruppen

Bei Verwendung dekadischer Logarithmen ergibt sich folgende Formel:

$$\chi_0^2 = 2,3026 (f \cdot \lg s^2 - \sum f_i \cdot \lg s_i^2) \quad (2,3026 = \ln 10)$$

(Umrechnungsfaktor dekadischer in natürliche Logarithmen)

Mit den Originalwerten konnte die Varianzanalyse nicht durchgeführt werden, da die Varianzen innerhalb der Gruppen signifikante Unterschiede aufwiesen. Deshalb wurde folgende Transformation durchgeführt :

$$x' = \sqrt{x+3}$$

Die Transformation $\sqrt{x+3}$ wurde gewählt, da die Ausgangswerte einige Male unterschritten wurden. Die Quadratwurzel aus einem negativen Wert ist nicht reell. Deshalb wurde als Bezugsspannung nicht der Ausgangswert, sondern -3 dB gewählt und aus den umgerechneten Werten $(x+3)$ die Quadratwurzel gezogen.

Beim Bartlett-Test ergeben sich nach der Transformation für die einzelnen Zeiten folgende Werte:

<u>Zeit</u>	<u>χ_o^2</u>
15 Minuten	3,23
30 Minuten	7,22
45 Minuten	0,20
60 Minuten	1,84
75 Minuten	2,24

Die Varianzen können nach der Transformation $\sqrt{x+3}$ für die betrachteten Zeiten als gleich angesehen werden, so daß die Varianzanalyse durchgeführt werden darf.

Doppelte Varianzanalyse

Die Auswertung der doppelten Varianzanalyse erfolgt nach folgendem Schema (45 Minuten-Wert):

Varianz	Summe der Abweichungsquadrate (SAQ)	Freiheitsgrad	mittleres Abweichungsquadrat (MAQ)	F
1. Zwischen den Medikamenten	1,0304	2	0,5152	4,80
2. Zwischen den Versuchspersonen	2,3882	14	0,1706	1,59
3. Restvarianz	3,0063	28	0,1074	
4. Gesamtvarianz:	6,4249	44		

Für die einzelnen Zeiten ergeben sich folgende F-Werte:

Zeit	F (zwischen Me- dikamenten)	F (zwischen Ver- suchspersonen)
15 Minuten	4,60	1,48
30 Minuten	5,85	2,38
45 Minuten	4,80	1,59
60 Minuten	3,97	2,58
75 Minuten	2,45	2,51

Bei zwei Freiheitsgraden zwischen den Gruppen und 28 Freiheitsgraden der Reststreuung ist der Unterschied zwischen den Medikamenten dann als gesichert anzusehen, wenn $F > 5,5$ ist. Zwischen $F = 3,4$ und $F = 5,5$ muß der Wert als auffällig angesehen werden.

Für den Vergleich zwischen den Versuchspersonen muß bei 14 Freiheitsgraden im Zähler und 28 Freiheitsgraden im Nenner $\bar{F} > 2,8$ sein, damit der Unterschied als signifikant anzusehen ist. Zwischen 2,0 und 2,8 ist der Unterschied auffällig.

Die Werte zeigen, daß nach 15 Minuten der Unterschied zwischen den Medikamenten als auffällig angesehen werden kann, nach 30 Minuten ist der Unterschied gesichert, nach 45 und 60 Minuten kann er wiederum nur als auffällig angesehen werden. Nach 75 Minuten läßt sich bereits kein Unterschied zwischen den drei Tabletten mehr nachweisen.

Zwischen den Versuchspersonen sind die Unterschiede bei 30, 50 und 75 Minuten lediglich auffällig. Es läßt sich deshalb nicht nachweisen, daß die Patienten unterschiedlich auf die Medikamente reagieren.

Orthogonale Vergleiche

Das Ergebnis der Varianzanalyse besagt nur, daß der Unterschied zwischen den Medikamenten gesichert ist. Durch weiteres Zerlegen der Summe der Abweichungsquadrate (SAQ) zwischen den Medikamenten in sog. orthogonale Vergleiche kann beurteilt werden, welche Me-

dikamente sich im einzelnen unterscheiden. Bei der Prüfung von drei Medikamenten (2 Freiheitsgrade) sind folgende Vergleiche orthogonal: (45 Min.Werte)

Vergleich	Berechnung	Freiheitsgrad	MAQ	F
$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	$\frac{1}{2k} (X_{.1} - X_{.2})^2$	1	0,0359	0,33
$\bar{x}_1 + \bar{x}_2 - 2\bar{x}_3$	$\frac{1}{6k} (X_{.1} + X_{.2} - 2X_{.3})^2$	1	0,9945	9,26
		2	1,0304 = SAQ zwischen Medikamenten (S.)	
$\bar{x}_1 - \bar{x}_3$	$\frac{1}{2k} (X_{.1} - X_{.3})^2$	1	0,5912	5,50
$\bar{x}_1 + \bar{x}_3 - 2\bar{x}_2$	$\frac{1}{6k} (X_{.1} + X_{.3} - 2X_{.2})^2$	1	0,4392	4,09
		2	1,0304	
$\bar{x}_2 - \bar{x}_3$	$\frac{1}{2k} (X_{.2} - X_{.3})^2$	1	0,9185	2,55
$\bar{x}_2 + \bar{x}_3 - 2\bar{x}_1$	$\frac{1}{6k} (X_{.2} + X_{.3} - 2X_{.1})^2$	1	0,1119	1,04
		2	1,0304	

$X_{.i}$ = Spaltensumme

k = Anzahl der Einzelwerte innerhalb einer Spalte

Geprüft wird ebenfalls nach den Werten der F-Verteilung bei 1 Freiheitsgrad im Zähler und den Freiheitsgrad der Restvarianz im Nenner, ob der Quotient $MAQ_{\text{Vergleich}} / MAQ_{\text{Restvarianz}}$ signifikant größer ist als bei 1. Bei 28 Freiheitsgraden im Nenner ist der Unterschied gesichert, wenn $F > 7,7$, auffällig, wenn $7,7 > F > 4,2$.

Für die Auswertung sind folgende Vergleiche wichtig:

M 18 Ap 752 - M 19 TH	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$
M 18 Ap 752 - M 22 TH	$\bar{x}_1 - \bar{x}_3$
M 19 TH - M 22 TH	$\bar{x}_2 - \bar{x}_3$
M 18 Ap 752 + M 19 TH (Medikamente)	- M 22 TH (Placebo) $\bar{x}_1 + \bar{x}_2 - 2\bar{x}_3$

In den untersuchten Zeitpunkten ergeben sich für die einzelnen Vergleiche folgende Werte:

<u>Zeit</u>	<u>$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$</u>	<u>$\bar{x}_1 - \bar{x}_3$</u>	<u>$\bar{x}_2 - \bar{x}_3$</u>	<u>$\bar{x}_1 + \bar{x}_2 - 2\bar{x}_3$</u>
15 Minuten	0,19	7,92	5,68	9,01
	-	$P < 0,01$	$0,05 < P < 0,01$	$P < 0,01$
30 Minuten	0,005	8,99	8,54	11,69
	-	$P < 0,01$	$P < 0,01$	$P < 0,027$
45 Minuten	0,33	8,55	5,50	9,26
	-	$P < 0,01$	$0,05 < P < 0,01$	$P < 0,01$
60 Minuten	2,39	7,92	1,60	5,55
	-	$P < 0,01$	-	$0,05 > P > 0,01$
75 Minuten	1,77	4,85	0,76	3,15
		$0,05 > P > 0,01$	-	

Vergleich M 18 AP 752 - M 19 TH ($\bar{x}_1 - \bar{x}_2$)

Zwischen beiden Medikamenten läßt sich zu keinem Zeitpunkt ein Wirkungsunterschied nachweisen.

Vergleich M 18 AP 752 - Placebo ($\bar{x}_1 - \bar{x}_3$)

Der Unterschied von M 18 AP⁷⁵² gegenüber der Placebo ist bereits nach 15 Minuten bis zum Zeitraum von 60 Minuten gesichert. Nach 75 Minuten ist der Wirkungsunterschied nur noch auffällig.

Vergleich M 19 TH - Placebo ($\bar{x}_2 - \bar{x}_3$)

Nach 15 Minuten ist der Wirkungsunterschied auffällig, nach 30 Minuten gesichert. Nach 45 Minuten ist der Unterschied nur noch auffällig, nach 60 Minuten läßt sich kein Unterschied mehr nachweisen.

Vergleich M 18 - Ap 752 + M 19 TH - Placebo ($\bar{x}_1 + \bar{x}_2 - 2\bar{x}_3$)

Der zusammenfassende Vergleich Medikamente - Placebo bestätigt die Ergebnisse der Einzelvergleiche. Nach 45 Minuten ist der Wirkungsunterschied der Medikamente gesichert, nach 60 Minuten ist dieser nur noch auffällig.

Zwischen M 18 - Ap 752 und M 19 - TH lassen sich keine Unterschiede nachweisen. Bemerkenswert ist jedoch, daß die Wirkung von M 18 - Ap 752 sich gegenüber Placebo nach 60 Minuten sichern läßt, während die Wirkung von M 19 - TH bereits nach 45 Minuten nur noch auffällig ist.

C. Vergleich der wirksamen Dragées und Tabletten

Neben den bereits durchgeführten Vergleichen sollte geprüft werden, ob sich zwischen den Dragée F₁Cl 267 und den beiden wirksamen Tabletten M₁₈ - Ap 752 und M₁₉ TH Wirkungsunterschiede nachweisen lassen. Die Prüfung erfolgte mit dem t - Test für unpaare Werte. Dieses Verfahren ist in diesem Fall nicht völlig korrekt, da fünf Versuchspersonen jeweils in beiden Reihen getestet worden sind. Das Verfahren kann jedoch angewendet werden, da der t - Test bei unpaariger Anordnung weniger wirksam ist, als der t - Test bei paarweiser Anordnung. Lassen sich deshalb mit diesem Verfahren Unterschiede sichern, so werden diese Unterschiede bei paarweiser Anordnung erst recht nachweisbar. Für die einzelnen Zeilen ergeben sich folgende t - Werte:

t	t	t
Zeit	F_1 Cl 267 - M_{18} - Ap 752	F_1 Cl 267 - M_{19} Th
15 Minuten	1,81	1,11
30 Minuten	0,79	0,77
45 Minuten	0,64	0,10
60 Minuten	0,86	2,24
75 Minuten	0,75	1,38
90 Minuten	1,39	1,77

Danach lassen sich mit dem t - Test zwischen dem Dragée F_1 Cl 267 und den Tabletten M_{18} - Ap 752 und M_{19} Th keine Wirkungsunterschiede nachweisen:

Diese Aussage bestätigt nicht die vorangegangenen Berechnungen.

Bei den Tabletten ließ sich bereits nach 90 Minuten gegenüber dem Placebo keine Wirkung mehr nachweisen. Dagegen zeigte das Dragée nach 120 Minuten noch einen gesicherten Wirkeffekt. Diese unterschiedlichen Aussagen erklären sich jedoch aus der unterschiedlichen Versuchsanordnung. Das Dragée wurde gegenüber dem Placebo an den gleichen Versuchspersonen getestet. Ebenso wurden die Tabletten und das zugehörige Placebo an einer anderen Reihe von Versuchspersonen getestet. Bei dieser Versuchsanordnung lassen sich statistische Verfahren anwenden, die es gestatten, die interindividuelle Variabilität von der Variabilität zwischen den Medikamenten abzutrennen (doppelte Varianzanalyse, t - Test bei paarweiser Anordnung). Dadurch werden die Aussagen wesentlich schärfer. Bestehen beide Versuchsreihen jedoch aus unterschiedlichen Versuchspersonen, ist es nicht möglich, die interindividuelle Variabilität auszuschalten. Die Versuchsstreuung ist dann wesentlich größer, so daß vorhandene Wirkungsunterschiede durch die interindividuelle Streuung überdeckt werden können.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über die experimentelle Prüfung analgetischer Substanzen berichtet.

Dazu wurde das SENSOTEST - Gerät, von ENGELTER, A. entwickelt, herangezogen, mit welchem Reizschwellenveränderungen am menschlichen Zahn nach Prämedikation analgetischer Substanzen gemessen werden können.

An 15 Probanden wurden folgende Substanzen im doppelten Blindversuch auf ihre Wirksamkeit untersucht.

- | | |
|-------------|--|
| F 1 Cl 267 | - 10-(Dimethylaminoacetyl)-trans-
1,2,3,4,9,9 a,10,10 a -octahydro-
acridin-hydrochlorid |
| M 18 Ap 752 | - 2-Acetyl-4-acetaminophenyl-(ß-methoxy)-
aethylaether |
| M 19 TH | - Kombinationspräparat M 18 Ap 752
Acid.acetylosalic.
Coffein |

Das Ergebnis der Untersuchungen zeigt, daß der Wirkstoff sich durch Änderung der Reizschwelle deutlich von den Placebo-Präparaten (F 3 Cl 267 bzw. M 22 TH) abgrenzen läßt. Die Auswertung der Meßreihen ergab, daß M 19 TH und M 18 Ap 752 schneller wirksam sind.

Literaturverzeichnis:

- ABELIN, I. u.
W. BERLI Zur Kenntnis der Wirkung der Acetylsalicylsäure (Aspirin) beim Menschen,
Schweiz.Med.Wschr. 90, 87, 1960
- BAUER, G. Zur analgetischen Wirkung des 1-Phenyl-
2,3-dimethyl-4-isopropyl-pyrazolon,
Arzneimittelforschung, 9, 401, 1959.
- BECKMANN, H. Pharmakology
The Nature, Action and Use of Drugs,
Philadelphia a. London 1961, s.223 ff
- BJÖRN, A. Electrical Excitation of Teeth,
Stockholm 1946
- BLOCK, K-A. u.
P. RIETHE Untersuchungen über Reizschwellenveränderungen am menschlichen Zahn unter
Wirkung analgetischer Substanzen,
Stoma 4, 248, 1962
- BURRIL, F. (Zit.n. Schön, F., 1959)
- CHAPMAN, W. u.
C. JONES J.Clin.Investig. 23, 81, 1944
(Zit.n. Schön, R., 1952)
- DANNEBERG, P-B. Die pharmakologische Forschung in der
pharmazeutischen Industrie.
Münch.Med.Wschr. 35, 1602, 1962
- DE JONGE, MC. u.
Th.NAUTAW Der analgetische Effekt des 4-Hydroxycumarins,
Arzneimittelforschung 10, 463, 1960
- EBBECKE, U. Zur Physiologie und Pathophysiologie
des Schmerzes,
Arzneimittelforschung 1, 49, 1960
- EICHHOLTZ, F. Lehrbuch der Pharmakologie
Göttingen 1957, S.210 ff

HARDY, J.J.
H.H. WOLF u.
H. GOODELL

J. Clin. Investig. 19, 549, 1949.
J. of Pharm. 75, 38, 1942.
(Zit. nach Schön, R. 1952).

HARRISON, J.B. u.
N.H. BIGELOW

Proc. a. Res. Nerv. a. Mental Dis. 23, 154, 1943.
(Zit. nach Schön, R. 1952).

HEITE, H.-J.

Über die klinische Arzneimittel-
prüfung - ihre ärztliche und
methodische Problematik,
Münch. Med. Wschr. 35, 1613, 1962.

HEUSER, H. u.
R. MORITZ

Überprüfung und Vergleich der analge-
tischen Wirksamkeit der Versuchssub-
stanzen Ap 2, Ap 67 und Sp 585 mit
Hilfe der elektrischen Reizschwellen-
messung,
Stoma 8, 450, 1959.

HOFMANN, H.

Bericht über eine experimentelle
Untersuchung des Analgetikums Octadon,
Aus der pharmakologischen Anstalt der
Friedrich Schiller-Universität, Jena.

KOLL, W.

Messung analgetischer Wirkungen durch
elektrische Zahnpulpenreizung am
Hund,
Arch. ex. Path. u. Pharm. 216, 83, 1952.

KOEPPE, H.-W.

Arzt und Arzneimittel,
Med. Klinik 34, 1461, 1962.

KUSCHINSKY, G.

Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung,
Stuttgart 1963 S. 158 ff. u. S. 275 ff.

- KUSCHINSKY, G. Über die Beurteilung der Wirkung
neuer Arzneimittel,
Dtsch.Med.Wschr. 80,1287,1955.
- MONJE, M. u. Untersuchungen über die Bestimmung
O. RITTER der Schmerzempfindlichkeit und ihre
Beeinflussung durch Medikamente,
Arzneimittelforschung 9,753,1959.
- MORITZ, E. Zur klinischen Prüfung von Valmorin
einer neuen antiphlogistisch, anti-
pyretisch und analgetisch wirksamen
Substanz,
Wiener Med. Wschr. 108,1109,1958.
- MÜNCH, J. u. Die Zähne als Sinneswerkzeug,
H. SCHRIEVER Zschr.Biologie 91,75,1929.
- RENK, M. Prämedikation in der zahnärztlichen
Praxis,
Zahnärztl.Welt/Ref. 5,150,1961.
- SCHÖN, F. Wert und Unwert analgetischer Mittel
zur Prämedikation,
Zahnärztl. Welt/Ref. 5,129,1959.
- SCHÖN, F. Über die Prämedikation bei ambulanten
Patienten,
Dtsch.Zahnärztebl. 7,11,1959.
- SCHÖN, R. Klinische Stellung zu den Analgetika,
Arch.ex.Path.u.Pharm. 216,90,1952.
- SCHOLZ, J. Toxikologische Arzneimittelforschung
in der pharmazeutischen Industrie,
Münch.Med.Wschr. 35,1607,1962.

- SCHRIEVER, H. Untersuchungen über die elektrische
Erregbarkeit der Sinnesnerven,
Zschr. Biologie 90, 383, 1930.
- WEINLAND, W. L. Zur Frage der Wirkungsprüfung eines
Analgetikums
Arzneimittelforschung 1, 223, 1930.
- WIRTH, H. Methoden der Analgesieprüfung am Tier,
Arch. ex. Path. u. Pharm. 216, 83, 1952.
- WUHRMANN, F. u.
B. JASINSKY Toxisch-hämolytische Anämie nach Phenacetin
und Phenacetintoxikose,
Dsch. Med. Wschr. 80, 1632, 1955.

Lebenslauf

Ich, Ursel Block, geb. Scheyer, wurde am 30. September 1939 in Kusel/Pfalz als Tochter der Eheleute Friedrich Scheyer, Bundesbahnamtmann und Elisabeth Scheyer geb. Zaug geboren.

Ab 1945 besuchte ich zunächst die Volksschule in Oberkirchen/Saar, dann ab 1946 in Abtei und von 1948-1949 in Kusel.

1949 bestand ich die Aufnahmeprüfung an der Höheren Schule in Hermeskeil. Von 1951-1953 besuchte ich die Höhere Schule in Idar-Oberstein und von 1953-1959 die Staatliche Auguste-Viktoria-Schule in Trier, wo ich am 23. Februar 1959 die Reifeprüfung ablegte.

Im Mai 1959 begann ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz das Studium der Zahnheilkunde. Die fünf vorklinischen Semester studierte ich in Mainz und legte im Oktober 1961 das Zahnärztliche Vorexamen mit "gut" ab. Das klinische Studium setzte ich weiter in Mainz fort.

Im September 1962 heiratete ich Herrn Dr.med.dent. Karl-Anton Block.

Zur Zeit bin ich im 4. klinischen Semester und beabsichtige nach abgeschlossenem 5. Semester das Staatsexamen abzulegen.

Mainz, im Juli 1963

An dieser Stelle möchte ich Herrn
Prof. Dr. Dr. P. Riethe für die Überlassung
der Arbeit und die freundliche Unterstützung
herzlichst danken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Dr. S. Koller
und seinen Mitarbeitern vom Institut für Medizi-
nische Statistik und -Dokumentation der Universität
Mainz für die wissenschaftliche Beratung und
Unterstützung bei der statistischen Auswertung
meiner Arbeit.

